

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Victrelis 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg boceprevir kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

56 mg laktóz-monohidrát kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Minden kapszula teteje sárgásbarna, nem átlátszó, rajta vörös tintával nyomott „MSD” logóval, teste törtfehér, nem átlátszó, rajta vörös tintával nyomtatva „314” szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Victrelis az 1-es genotípusú hepatitis C vírus (CHC) által okozott krónikus fertőzés kezelésére javallott peginterferon alfával és ribavirinnel kombinálva, olyan felnőtt betegeknél, akiknek kompenzált májbetegségük van, és akik korábban még nem részesültek kezelésben, vagy akiknél a korábbi terápia sikertelen volt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Victrelis-kezelést egy, a krónikus hepatitis C kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és monitoroznia.

Adagolás

A Victrelis-t peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban kell alkalmazni. A Victrelis-kezelés megkezdése előtt el kell olvasni a peginterferon alfa és a ribavirin (PR) Alkalmazási előírását.

A Victrelis javasolt adagja naponta háromszor 800 mg, étkezés közben (főétkezés vagy néhány falat étel), szájon át adva. A Victrelis legnagyobb napi adagja 2400 mg. Az étel nélküli bevétel, az optimálisnál alacsonyabb expozíció miatt, összességében a hatásosság csökkenésével társulhat.

Nem cirrhotikus betegek, akiket korábban nem kezeltek vagy a korábbi kezelés során nem gyógyultak meg

Az alábbi adagolási javaslatok eltérhetnek egyes alcsoportok esetén a fázis III vizsgálatokban alkalmazott adagolástól (lásd 5.1 pont).

1. táblázat

A kezelés időtartama a kezelésre adott vírusválasztól függő kezelés (RGT) alkalmazásával korábban nem kezelt vagy a korábbi interferon- és ribavirin-kezelés során nem gyógyult, nem cirrhotikus betegeknél

	VIZSGÁLAT* (HCV-RNS eredmények [†])		TEENDŐ
	8. kezelési héten	24. kezelési héten	
Korábban nem kezelt betegek	Nem kimutatható	Nem kimutatható	<i>A kezelés időtartama = 28 hét</i> 1. Peginterferon alfa és ribavirin adandó 4 héten keresztül, majd 2. Mindhárom gyógyszer folytatandó: peginterferon alfa és ribavirin (PR) + Victrelis a 28. kezelési hét végéig.
	Kimutatható	Nem kimutatható	<i>A kezelés időtartama = 48 hét[‡]</i> 1. Peginterferon alfa és ribavirin adandó 4 héten keresztül, majd 2. Mindhárom gyógyszer (PR + Victrelis) folytatandó a 36. kezelési hét végéig, majd 3. Peginterferon alfa és ribavirin kettős kezelés a 48. kezelési hét végéig.
Korábbi kezelésre nem gyógyult betegek	Nem kimutatható	Nem kimutatható	<i>A kezelés időtartama = 48 hét</i> 1. Peginterferon alfa és ribavirin adandó 4 héten keresztül, majd 2. Mindhárom gyógyszer (PR + Victrelis) folytatandó a 36. kezelési hét végéig, majd 3. Peginterferon alfa és ribavirin kettős kezelés a 48. kezelési hét végéig.
	Kimutatható	Nem kimutatható	
<p>*A kezelés leállításának szabályai Ha a beteg hepatitis C vírus ribonukleinsav (HCV-RNS) értéke a 8. kezelési héten 1000 NE/ml vagy annál magasabb, akkor a hármas kombinációs terápiát fel kell függeszteni. Ha a beteg HCV-RNS értéke a 12. kezelési héten 100 NE/ml vagy annál magasabb, akkor a hármas kombinációs terápiát fel kell függeszteni. Ha a betegben a 24. kezelési héten a HCV-RNS kimutatható, akkor a hármas kombinációs terápiát fel kell függeszteni.</p> <p>[†] A klinikai vizsgálatokban a plazmában lévő HCV-RNS-szintet Roche COBAS Taqman 2.0 assay-vel mérték, 9,3 NE/ml-es kimutathatósági határral és 25 NE/ml-es mennyiségi meghatározási határral. [‡]Ezt a kezelést csak a korábbi kezelés során nem gyógyult, késői reszpondereknél vizsgálták (lásd 5.1 pont).</p>			

Minden cirrhotikus beteg és a nullreszponderek

Az ajánlott kezelési idő 48 hét: 4 hét peginterferon alfa + ribavirin kettős kombináció + 44 hét peginterferon alfa + ribavirin + Victrelis hármas kombináció (A kezelés leállításának szabályait, az összes betegre vonatkoztatva, lásd az 1. táblázatban).

- A hármas kombinációs kezelés időtartama az első 4 heti kettős kombinációs kezelést követően nem lehet 32 hétnél rövidebb. A Victrelis-kezelés során megnő a nemkívánatos események kialakulásának kockázata (mindenekelőtt az anaemiáé), ezért azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják jól a kezelést, fontolóra lehet venni az utolsó 12 héten a hármas kombinációs kezelés helyett csak a kettős kombináció alkalmazását (lásd 4.8 és 5.1 pont). A Victrelis előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos további információért lásd a 4.4 pontot.

Interferonra gyengén reagáló betegek

Eseti elbírálás alapján kell mérlegelni a hármas terápia alkalmazását az interferonra gyengén reagáló betegeknél (melynek definíciója: a 4. kezelési héten a HCV-RNS < 1-log₁₀ csökkenése), mivel a tartós virológia válasz (SVR) elérésének valószínűsége a hármas terápiával alacsonyabb ezeknél a betegeknél (lásd 5.1 pont).

Kimaradt adagok

Ha egy beteg elfelejtett bevenni egy adagot, és kevesebb, mint két óra van a következő esedékes dóziséig, akkor az elfelejtett adagot ki kell hagyni.

Ha egy beteg elfelejt bevenni egy adagot, és 2 óra vagy annál több van még a következő esedékes dóziséig, akkor az elfelejtett adagot étkezés közben be kell venni, és vissza kell állni a szokásos adagolási rendre.

Dóziscsökkentés

A Victrelis dózisának csökkentése nem javasolt.

Ha egy betegnél a peginterferon alfával és/vagy a ribavirinnel potenciálisan összefüggő, súlyos mellékhatás lép fel, akkor a peginterferon alfa és/vagy a ribavirin dózisát kell csökkenteni. A peginterferon alfa és/vagy a ribavirin dóziscsökkentésének módjára és/vagy felülvizsgálására vonatkozó további információkért kérjük, tanulmányozza a peginterferon alfa és a ribavirin Alkalmazási előírását. A Victrelis-t tilos peginterferon alfa és ribavirin nélkül alkalmazni.

A kezelés leállításának szabályai

A kezelést ajánlott leállítani az összes olyan betegnél, 1) akinek a HCV-RNS értéke a 8. kezelési héten 1000 NE/ml vagy annál magasabb; vagy 2) akinek a HCV-RNS értéke a 12. kezelési héten 100 NE/ml vagy annál magasabb; vagy 3) akinél a HCV-RNS-szint a 24. kezelési héten igazolt, kimutatható.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A boceprevir klinikai vizsgálataiba nem vonták be elegendő számú 65 éves vagy idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen határozni, másképp reagálnak-e, mint a fiatalabb betegek. Más klinikai tapasztalat nem azonosított az idősebb és a fiatalabb betegek válaszreakcióiban mutatkozó különbséget (lásd 5.2 pont).

Beszűkült veseműködés

Bármely mértékben is szűkült be a beteg veseműködése, nem szükséges a Victrelis dózismódosítása (lásd 5.2 pont).

Beszűkült májműködés

Nem szükséges a Victrelis dózisának módosítása sem az enyhe, sem a közepesen súlyos, sem a súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél. A boceprevirt nem vizsgálták dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A Victrelis előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos további információért lásd a 4.4 pontot.

Gyermekek és serdülők

A Victrelis biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ahhoz, hogy a kemény kapszula kivehető legyen, a fóliát le kell húzni a buborékcsoomagolásról. A Victrelis-t étkezés közben (főétkezés vagy néhány falat étel), szájon át kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Autoimmun hepatitisben szenvedő betegeknél.
- Olyan gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazva, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A4/5-től, és amelyeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel jár, mint például a per os adott midazolám vagy triazolám, bepridil, pimozid, lurazidon, lumefantrin, halofantrin, tirozin-kináz inhibitorok, szimvasztatin, lovasztatin, kvetiapin, alfuzozin, szilodozin és ergot-származékok (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin) (lásd 4.5 pont).
- Terhességben (lásd 4.6 pont).

További információkért olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin Alkalmazási előírását.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Anaemia

A peginterferon alfa és ribavirin-kezelés kapcsán anaemia kialakulásáról számoltak be a 4. kezelési hétre. A peginterferon alfa és ribavirin-kezelés mellé adott boceprevir a 8. kezelési hétre a standard kezeléshez képest a haemoglobinkoncentráció további, körülbelül 1 g/dl-es csökkenésével jár (lásd 4.8 pont). A Victrelis, peginterferon alfa-2b és ribavirin kombinációt csak peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel összehasonlító klinikai vizsgálatokban a terápia megkezdésétől a 10 g/dl-nél kisebb haemoglobin érték megjelenéséig eltelt idő mediánja hasonló volt (71 nap, 15-337 napos intervallummal, és 71 nap, 8-337 napos intervallummal). Teljes vérképvizsgálatot (minőségi vérképpel együtt) kell végezni a kezelés előtt, a 2., 4., 8. és 12. kezelési héten, és egyéb időpontokban is szorosan monitorozni kell, amikor az klinikailag indokolt. Amennyiben a haemoglobinszint 10 g/dl alá süllyed (vagy <6,2 mmol/l), az anaemia kezelése indokolt lehet (lásd 4.8 pont).

A terápia okozta anaemia kezelésére a ribavirin adagjának csökkentése a választandó stratégia (lásd 5.1 pont). A ribavirin dózis csökkentésére és/vagy a ribavirin adásának felfüggesztésére vagy befejezésére vonatkozó utasításokért kérjük, olvassa el a ribavirin Alkalmazási előírását. Amennyiben a ribavirin adásának végleges befejezése szükséges, akkor a peginterferon alfa és a Victrelis adását is le kell állítani.

Egy, a terápia okozta anaemia kezelése érdekében a ribavirin adagjának csökkentését és az erythropoesist serkentő szerkelet adását összehasonlító klinikai vizsgálatban az erythropoesist serkentő szerkelet adása a thrombocitoboliás szövődmények megnövekedett kockázatával járt (lásd 5.1 pont).

Neutropenia

A boceprevir együttadása peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel a neutropenia és 3-4. fokú neutropenia magasabb előfordulási arányait eredményezte a peginterferon alfa-2b és ribavirin önmagában történő alkalmazásával összehasonlítva (lásd 4.8 pont).

A boceprevirt tartalmazó karokon a súlyos illetve az életet veszélyeztető fertőzések előfordulása magasabbnak mutatkozik, mint a kontroll karon. Teljes vérképvizsgálatot (minőségi vérképpel együtt) kell végezni a kezelés előtt, a 2., 4., 8. és 12. kezelési héten, és egyéb időpontokban is szorosan monitorozni kell, amikor az klinikailag indokolt. A neutrophil-szám csökkenés szükségessé teheti a peginterferon alfa adagjának csökkentését vagy a terápia befejezését. Amennyiben a peginterferon alfa adásának végleges befejezésére van szükség, akkor a ribavirin és a Victrelis adását is le kell állítani. A fertőzések azonnali kivizsgálása és kezelése javasolt.

Peginterferon alfa-2a-val történő kombináció összehasonlítása a peginterferon alfa-2b-vel történő kombinációval:

A boceprevir peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel történő kombinációjához képest a boceprevir peginterferon alfa-2a-vel és ribavirinnel történő kombinációja a neutropenia (beleértve a 4-es fokú neutropeniát) és a fertőzések magasabb arányával állt kapcsolatban.

Kérjük, olvassa el a peginterferon alfa Alkalmazási előírását.

Pancytopenia

A Victrelis-t peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban kapó betegeknél pancytopeniás eseteket jelentettek. Teljes vércépvizsgálatot (minőségi vérképpel együtt) kell végezni a kezelés előtt, a 2., 4., 8. és 12. kezelési héten, és egyéb időpontokban is szorosan monitorozni kell, amikor az klinikailag indokolt.

Túlérzékenység

Súlyos, akut túlérzékenységi reakciókat (pl. urticaria, angiooedema) figyeltek meg a Victrelis, peginterferon alfa és ribavirin kombinációs kezelés során. Amennyiben ilyen reakció jelentkezik, a kombinációs kezelést abba kell hagyni és haladéktalanul meg kell kezdeni a megfelelő orvosi ellátást (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Előrehaladott májbetegségben szenvedő betegek

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott Victrelis biztonságosságát és hatásosságát dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegekre vonatkozó ellenjavallatokat kérjük, olvassa el a peginterferon alfa Alkalmazási előírásában.

A hypalbuminaemiát és az alacsony vérlemezkeszámot, valamint a súlyos fertőzéseket határozták meg a májbetegség súlyos komplikációját előrejelező faktoraiként.

A Victrelis peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban történő alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma $< 100\,000/\text{mm}^3$ és/vagy szérum albumin szintje $< 35\text{ g/l}$ és/vagy akik coagulopathiás tüneteket mutatnak (International Normalized Ratio értékük (INR) $> 1,7$) a kezelés kezdete előtt. Amennyiben a terápia mégis elkezdődik, a fertőzésekre és a májfunkció romlására utaló tünetek jelentkezésének nagyon szoros monitorozása indokolt.

Drospirenon-tartalmú gyógyszerek

A drospirenon tartalmú gyógyszereket szedő olyan betegeknél, akik hyperkalaemiára hajlamosak, vagy kálium megtakarító vízhajtókat szednek, elővigyázatosság szükséges. Alternatív fogamzásgátlók alkalmazása mérlegelendő (lásd 4.5 pont).

HCV proteáz monoterápia

Klinikai vizsgálatok eredményei alapján a megnövekedett rezisztencia nagy valószínűsége miatt a Victrelis-t monoterápiában, más HCV elleni gyógyszerkombináció nélkül nem szabad alkalmazni. (lásd 5.1 pont).

Nem ismert, hogy milyen hatása lesz a Victrelis-kezelésnek a későbbiekben alkalmazott HCV proteáz inhibitorok hatására, beleértve a Victrelis-szel történő ismételt kezelést is.

Laboratóriumi vizsgálat

A kezelést megelőző, kezelés alatti és kezelést követő laboratóriumi vizsgálatokra vonatkozó ajánlásokat, beleértve a haematológiai, biokémiai (májfunkciós vizsgálatok is) és terhességi tesztekét, kérjük, olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin Alkalmazási előírásában.

HCV-RNS szinteket a 8., 12., és 24. kezelési héten kell ellenőrizni és egyéb időpontokban is, amikor az klinikailag indokolt.

Teljes vérképvizsgálatot (minőségi vérképpel együtt) kell végezni a kezelés előtt, a 2., 4., 8., 12. kezelési héten, és egyéb időpontokban is szorosan monitorozni kell, amikor az klinikailag indokolt.

Alkalmazása olyan betegeknél, akiknél egyidejű HIV-fertőzés áll fenn

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott boceprevirt összesen 98 (64 a boceprevir karon) olyan, egyidejűleg humán immundeficiencia vírussal (HIV) és 1-es genotípusú HCV-vel is fertőzött betegnél értékelték, akik előzőleg nem részesültek krónikus HCV fertőzés elleni kezelésben (lásd 4.8 és 5.1 pont). Az antiretrovirális kezelés kapcsán fellépő gyógyszerinterakciókkal kapcsolatos adatokat lásd a 4.5 pontban.

Alkalmazása olyan betegeknél, akiknél egyidejű HBV-fertőzés áll fenn

Az 1-es genotípusú krónikus hepatitis C fertőzés kezelésére monoterápiában vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott Victrelis biztonságosságát és hatásosságát hepatitis B vírussal (HBV) és HCV-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél nem vizsgálták.

HBV reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek peginterferon alfával és ribavirinnel nem együttesen alkalmazott, direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. Néhány esetet interferonnal kezelt, hepatitis B és C vírus társfertőzésben szenvedő betegeknél is jelentettek (az interferonnal kezelt, HBV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél előforduló HBV reaktiválódással kapcsolatban lásd a peginterferon alfa Alkalmazási előírását). A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Alkalmazása szervtranszplantált betegeknél

Az 1-es genotípusú krónikus hepatitis C fertőzés kezelésére monoterápiában vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott Victrelis biztonságosságát és hatásosságát máj- vagy más szervátültetésen átesett recipienseknél nem vizsgálták (lásd 4.5 pont).

Alkalmazása olyan betegeknél, akiknek 1-es genotípusútól eltérő HCV fertőzésük van

A Victrelis biztonságosságát és hatásosságát önmagában vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban 1-es genotípusútól eltérő krónikus hepatitis C kezelés esetében nem igazolták.

Alkalmazása korábban sikertelen HCV proteáz inhibitor kezelésben részesült betegeknél

A Victrelis biztonságosságát és hatásosságát magában vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban 1-es genotípusú krónikus hepatitis C fertőzés kezelésében nem vizsgálták olyan betegek esetében, akik korábban sikertelen Victrelis vagy más HCV proteáz inhibitor kezelésben részesültek.

Erős CYP3A4 induktorok

A Victrelis erős CYP3A4 induktorokkal (rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alfa-1 adrenoreceptor antagonisták

A Victrelis alfuzozinnal és silodozinnal egyidejűleg történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A Victrelis doxazozinnal és tamzulozinnal egyidejűleg történő alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Proarrhythmias hatások:

A rendelkezésre álló adatok (lásd 5.3 pont) elővigyázatosságra intenek olyan betegek esetében, akiknél a fennáll a QT megnyúlás kockázata (congenitalis hosszú QT, hypokalaemia).

Alkalmazása a ritka, veleszületett betegségekben szenvedő betegeknél

A Victrelis laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp-laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Victrelis egy erős CYP3A4/5-inhibitor. Az elsődlegesen a CYP3A4/5 által metabolizált gyógyszerek expozíciója emelkedhet, amikor Victrelis-szel adják azokat, amely fokozhatja vagy meghosszabbíthatja azok terápiás hatását és mellékhatásait (lásd 2. táblázat). A Victrelis nem gátolja, és nem is indukálja a többi CYP450 enzimet.

A boceprevir *in vitro* P-glikoprotein (P-gp) és emlőrák rezisztencia protein (BCRP) szubsztrátnak bizonyult. Fennáll a lehetősége annak, hogy ezen transzporterek inhibitorai megnövelik a boceprevir koncentrációit; ezen kölcsönhatások klinikai vonatkozása nem ismert. Egy digoxinnal végzett gyógyszerinterakciós klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy a boceprevir *in vivo* gyenge P-gp inhibitor, 19%-kal növelve a digoxin expozíciót. A P-gp efflux transzporterek szubsztrátjai, mint pl. a digoxin vagy a dabigatran plazmakoncentrációjának növekedése várható (lásd 2. táblázat).

A Victrelis részben a CYP3A4/5-ön metabolizálódik. A Victrelis olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek indukálják vagy gátolják a CYP3A4/5-öt, növelheti vagy csökkentheti a Victrelis expozícióját (lásd 4.4 pont).

Ellenjavallt a hármas kombinációs kezelés (Victrelis, peginterferon alfa és ribavirin) egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A4/5-től, és amelyeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járhat, mint például a per os adott midazolám és triazolám bepridil, pimozid, lurazidon, lumefantrin, halofantrin, tirozin-kináz inhibitorok, szimvasztatin, lovasztatin, kvetiapin, alfuzozin, szilodozin és ergot-származékok (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin) (lásd 4.3 pont).

A boceprevir-t elsődlegesen az aldo-keto reduktáz (AKR) metabolizálja. AKR inhibitorokkal (diflurizal és ibuprofen) végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokban a boceprevir expozíciója nem nőtt klinikailag jelentős mértékben. A Victrelis-t lehet AKR inhibitorokkal egyidejűleg alkalmazni.

A Victrelis egyidejű alkalmazása rifampicinnel vagy antikonvulzánsokkal (mint pl. fenitoin, fenobarbitál vagy karbamazepin) jelentősen csökkentheti a boceprevir plazma-expozícióját. Mivel nincsenek rendelkezésre álló adatok, a boceprevir ezen gyógyszerekkel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A Victrelis doxazozinnal és tamzulozinnal egyidejűleg történő alkalmazása megemelheti a gyógyszerek plazmakoncentrációit. A boceprevir ezekkel a gyógyszerekkel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Elővigyázatosság szükséges az ismert QT-megnyúlást okozó gyógyszerek, mint pl. az amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin és néhány neuroleptikum esetében.

Mivel a Victrelis-kezelés alatt változhat a májfunkció, a K-vitamin antagonistákkal kezelt betegeknél a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

A 2. táblázat adagolási ajánlásokat tartalmaz a Victrelis-szel történt gyógyszerinterakciók figyelembevételével. Ezek az ajánlások egyrészt gyógyszerinterakciós klinikai vizsgálatokon alapulnak (*-gal jelölve), másrészt az interakció várható mértékéből és a súlyos mellékhatások vagy a hatásosság elvesztésének lehetőségéből adódóan előrejelezhető intrakciók.

A százalékban kifejezett változás, valamint a nyilak (\uparrow = növekedés, \downarrow = csökkenés, \leftrightarrow = nincs változás) jelzik minden egyes farmakokinetikai paraméter átlagos, százalékban kifejezett, becsült változásának mértékét és irányát.

2. táblázat
Farmakokinetikai kölcsönhatás adatok

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>ANALGETIKUMOK</i>		
<i>Kábító fájdalomcsillapítók/opioid függőség</i>		
Buprenorfin/Naloxon* (buprenorfin/naloxon 8/2 – 24/6 mg naponta + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	buprenorfin AUC \uparrow 19% buprenorfin C_{max} \uparrow 18% buprenorfin C_{min} \uparrow 5% naloxone AUC \uparrow 33% naloxone C_{max} \uparrow 9% (CYP3A gátlás)	A buprenorfin/naloxon illetve a Victrelis dózisának módosítása nem javasolt. A betegeknél monitorozni kell a buprenorfinnal összefüggésbe hozható ópiát toxicitás jeleit.
Metadon* (metadon 20-150 mg naponta + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	R-metadon AUC \downarrow 15% R-metadon C_{max} \downarrow 10% R-metadon C_{min} \downarrow 19% S-metadon AUC \downarrow 22% S-metadon C_{max} \downarrow 17% S-metadon C_{min} \downarrow 26%	Egyes betegeknél a Victrelis alkalmazásának elkezdésekor vagy leállításakor szükség lehet a metadon adagjának további módosítására annak érdekében, hogy a metadon klinikai hatása biztosított legyen.

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</i>		
Digoxin* (0,25 mg digoxin egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	digoxin AUC ↑ 19% digoxin C _{max} ↑ 18% (P-gp transzportra gyakorolt hatás a belekben)	A digoxin illetve a Victrelis dózisének módosítása nem javasolt. A digoxin-kezelésben részesülő betegeket megfelelően monitorozni kell.
<i>ANTIDEPRESSZÁNSOK</i>		
Escitaloprámm* (escitaloprámm 10 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	boceprevir AUC ↓ 9% boceprevir C _{max} ↑ 2% escitaloprámm AUC ↓ 21% escitaloprámm C _{max} ↓ 19%	Az escitaloprámm-expozíció kismértékben csökkent, mikor Victrelis-szel együtt alkalmazták. Az escitaloprámm dózis módosításának szükségessége nem jelezhető előre, de a klinikai hatástól függően a dózis módosítására lehet szükség.
<i>FERTŐZÉS ELLENI SZEREK</i>		
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol* (400 mg ketokonazol naponta kétszer + 400 mg Victrelis, egyszeri adag) Itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A (CYP3A gátlás és/vagy P-gp gátlás) Nem vizsgálták	Elővigyázatosan kell eljárni, ha a boceprevirt ketokonazzal vagy azol típusú (ittrakonazol, pozakonazol, vorikonazol) gombaellenes szerekkel kombinálják.
Antiretrovirális szerek		
<i>HIV nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI)</i>		
Tenofovir* (napi 300 mg tenofovir + 800 mg Victrelis naponta háromszor)	boceprevir AUC ↑ 8%** boceprevir C _{max} ↑ 5% boceprevir C _{min} ↑ 8% tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C _{max} ↑ 32%	A Victrelis vagy a tenofovir dózisének módosítása nem szükséges.
<i>HIV nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI)</i>		
Efavirenz* (napi 600 mg efavirenz + 800 mg Victrelis naponta háromszor)	boceprevir AUC ↔ ↓ 19%** boceprevir C _{max} ↓ 8% boceprevir C _{min} ↓ 44% efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C _{max} ↑ 11% (CYP3A indukció - boceprevirre gyakorolt hatás)	A Victrelis minimális plazmakoncentrációja csökkent, amikor efavirennel együtt alkalmazták. A Victrelis minimális plazmakoncentrációjában észlelt csökkenés klinikai következményét közvetlenül nem értékelték.

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Etravirin* (etravirin 200 mg 12 óránként + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C _{max} ↑ 10% boceprevir C _{min} ↓ 12% etravirin AUC ↓ 23% etravirin C _{max} ↓ 24% etravirin C _{min} ↓ 29%	Az etravirin farmakokinetikai paramétereit és a boceprevir C _{min} -értékét érintő csökkenés klinikai jelentőségét HIV antiretrovirális gyógyszerekkel végzett kombinációs kezeléssel történő együttes alkalmazás mellett, mely szintén befolyásolja az etravirin, illetve a boceprevir farmakokinetikáját, közvéleményül még nem értékelték. A HIV-re és a HCV szuppresszióra vonatkozó, fokozott klinikai és laboratóriumi monitorozás javasolt.
Rilpivirin* (rilpivirin 25 mg 24 óránként + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C _{max} ↓ 2% boceprevir C _{8h} ↑ 4% rilpivirin AUC ↑ 39% rilpivirin C _{max} ↑ 15% rilpivirin C _{min} ↑ 51% (CYP3A gátlás - rilpivirinre gyakorolt hatás)	A Victrelis vagy a rilpivirin dózisének módosítása nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>HIV proteáz inhibitorok (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (napi 300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir + 800 mg Victrelis naponta háromszor)	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%	Atazanavir/ritonavir boceprevirrel történő együttadása az atazanavir alacsonyabb expozícióját eredményezte, ami összefüggésbe hozható a kisebb hatásossággal és a HIV feletti kontroll elvesztésével. Amennyiben szükséges, a készítmények egyideji alkalmazását egyedi alapon kell megfontolni olyan betegeknél, akiknél alacsony a HIV-vírusterhelés és nem rendelkeznek a HIV-kezelésre feltehetően rezisztens HIV törzssel. A HIV szuppresszió fokozott klinikai és laboratóriumi ellenőrzése szükséges.
Darunavir/Ritonavir* (600 mg darunavir / 100 mg ritonavir naponta kétszer + 800 mg Victrelis naponta háromszor)	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%	Nem javasolt a darunavir/ritonavir Victrelis-szel történő egyidejű alkalmazása.
Lopinavir/Ritonavir* (400 mg lopinavir / 100 mg ritonavir naponta kétszer + 800 mg Victrelis naponta háromszor)	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%	Nem javasolt a lopinavir/ritonavir Victrelis-szel történő egyidejű alkalmazása.
Ritonavir* (napi 100 mg ritonavir + 400 mg Victrelis naponta háromszor)	boceprevir AUC ↓ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↑ 4% (CYP3A gátlás)	Amikor a boceprevirt ritonavirral együtt alkalmazzák, a boceprevir koncentrációja csökken.

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>Integráz inhibitor</i>		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor) (raltegravir 400 mg 12 óránként + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C _{max} ↑ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 25% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{max} ↓ 4% boceprevir C _{8h} ↓ 26%	A Victrelis, illetve a raltegravir dózisének módosítása nem szükséges. Tekintettel arra azonban, hogy a boceprevir C _{8h} csökkenés klinikai relevanciáját még nem állapították meg, a HCV szuppresszióra vonatkozólag fokozott klinikai és laboratóriumi monitorozás ajánlott.
<i>CCR5 receptor antagonisták</i>		
Maravirok* (maravirok 150 mg naponta kétszer + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	maravirok AUC _{12h} ↑ 202% maravirok C _{max} ↑ 233% maravirok C _{12h} ↑ 178% (CYP3A gátlás – a maravirokra gyakorolt hatás)	Nem valószínű, hogy a maravirok együttdása hatással van a boceprevir koncentrációira (a boceprevir eliminációs útja alapján). Maravirok 150 mg naponta kétszer boceprevirrel történő együttdás esetén.
<i>ANTIPSZICHOTIKUMOK</i>		
Kvetiapin	Nem vizsgálták (CYP3A gátlás – a kvetiapinre gyakorolt hatás)	A kvetiapin Victrelis-szel történő együttdása megemelhetheti a kvetiapin plazma koncentrációkat, ami kvetiapin-nel összefüggő toxicitáshoz vezethet, a kómát is beleértve. A kvetiapin Victrelis-szel történő együttdása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>KALCIUMCSATORNA BLOKKOLÓK</i>		
Kalciumcsatorna blokkolók, pl. amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nifedipin, nifedipin, verapamil	Nem vizsgálták (CYP3A gátlás)	A kalciumcsatorna blokkolók plazma koncentrációi Victrelis-szel történő együttdás esetén emelkedhetnek. Elővigyázatosság szükséges és a betegek klinikai monitorozása javasolt.

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>KORTIKOSZTEROIDOK</i>		
Prednizon* (prednizon 40 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	<p>prednizon AUC ↑ 22% prednizon C_{max} ↓ 1%</p> <p>prednizon AUC ↑ 37% prednizon C_{max} ↑ 16%</p>	A dózis módosítása Victrelis-szel történő együttadás esetén nem szükséges. A prednizont és Victrelis-t kapó betegeket megfelelően monitorozni kell.
<i>HMG CoA REDUKTÁZ GÁTLÓK</i>		
Atorvasztatin* (atorvasztatin 40 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	<p>boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C_{max} ↑ 4%</p> <p>atorvasztatin AUC ↑ 130% atorvasztatin C_{max} ↑ 166%</p> <p>(CYP3A és OATPB1 gátlás)</p>	Az atorvasztatin-expozíció emelkedett a Victrelis-szel történő együttadás esetén. Amikor szükséges az együttadás, tanácsos a legkisebb atorvasztatin adaggal kezdeni, és a biztonságosság monitorozása mellett a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni az adagot a napi 20 mg-os dózis túllépése nélkül. Az aktuálisan atorvasztatint szedő betegeknél, a Victrelis-szel történő együttadás ideje alatt az atorvasztatin napi adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot.
Pravasztatin* (pravasztatin 40 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor)	<p>boceprevir AUC ↓ 6% boceprevir C_{max} ↓ 7%</p> <p>pravasztatin AUC ↑ 63% pravasztatin C_{max} ↑ 49%</p> <p>(OATPB1 gátlás)</p>	A pravasztatin együttadása Victrelis-szel megnövelte a pravasztatin expozíciót. A pravasztatin-kezelés elkezdhető az ajánlott dózissal Victrelis-szel történő együttadás esetén. Szoros klinikai megfigyelés szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
<p>Ciklosporin* (ciklosporin 100 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg egyszeri adag)</p> <p>(ciklosporin 100 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor, több adag)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 16% boceprevir C_{max} ↑ 8%</p> <p>ciklosporin AUC ↑ 168% ciklosporin C_{max} ↑ 101%</p> <p>(CYP3A gátlás – a ciklosporinra gyakorolt hatás)</p>	<p>Victrelis-szel történő együttadás esetén a ciklosporin dózis módosításának szükségessége várható, amelyet a ciklosporin vérszintjének monitorozása és a vesefunkciók továbbá a ciklosporinnal összefüggő mellékhatások gyakori kiértékelése alapján kell meghatározni.</p>
<p>Takrolimusz* (takrolimusz 0,5 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg egyszeri adag)</p> <p>(takrolimusz 0,5 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor, több adag)</p>	<p>boceprevir AUC ↔ boceprevir C_{max} ↓ 3%</p> <p>takrolimusz AUC ↑ 1610% takrolimusz C_{max} ↑ 890%</p> <p>(CYP3A gátlás - a takrolimuszra gyakorolt hatás)</p>	<p>A Victrelis együttadása takrolimusszal jelentős dóziscsökkenést, valamint a takrolimusz adagolási intervallumának megnyújtását teszi szükségessé, a takrolimusz vérszintjének szoros ellenőrzése és a vesefunkciók, továbbá a takrolimusszal összefüggő mellékhatások gyakori kiértékelése mellett.</p>
<p>Szirolimusz* (szirolimusz 2 mg egyszeri adag + Victrelis 800 mg naponta háromszor)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C_{max} ↓ 6%</p> <p>szirolimusz AUC_{0-∞} ↑ 712% szirolimusz C_{max} ↑ 384%</p> <p>(CYP3A gátlás – a szirolimuszra gyakorolt hatás)</p>	<p>Victrelis együttadása szirolimusszal jelentős dóziscsökkenést, valamint a szirolimusz adagolási intervallumának megnyújtását teszi szükségessé, a szirolimusz vérszintjének szoros monitorozásával, továbbá a vesefunkciók és a szirolimusszal összefüggő mellékhatások gyakori kiértékelésével.</p>
ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK		
<p>Dabigatrán</p>	<p>Az interakciót nem vizsgálták.</p> <p>(P-gp transzportra gyakorolt hatás a belekben)</p>	<p>A dabigatrán dózisának módosítása nem javasolt. A dabigatránt kapó betegeket megfelelően monitorozni kell.</p>

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
K-vitamin antagonisták	A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.	Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre a Victrelis-kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
<i>ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</i>		
Drospirenon/etinil-ösztadiol*: (naponta 3 mg drospirenon + naponta 0,02 mg etinil-ösztadiol + 800 mg Victrelis naponta háromszor)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C _{max} ↑ 57% etinil-ösztadiol AUC ↓ 24% etinil-ösztadiol C _{max} ↔ (drospirenon - CYP3A gátlás)	Az olyan betegek ^{mó} , akiknek olyan betegségük van, amely hyperkalémiára hajlamosítja őket, vagy a kalcium-megtakarító viztajtókat szedő betegek ^{nél} elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont). Alternatív fogamzásgátlók alkalmazása mérlegelendő ezeknél a betegek ^{nél} .

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<p>Noretindron†/Etinil-ösztadiol: (noretindron 1 mg naponta + etinil-ösztadiol 0,035 mg naponta + Victrelis 800 mg naponta háromszor)</p>	<p>noretindron AUC ↓ 4% noretindron C_{max} ↓ 17%</p> <p>etinil-ösztadiol AUC ↓ 26% etinil-ösztadiol C_{max} ↓ 21%</p>	<p>A Victrelis etinil-ösztadiolt és legalább 1 mg noretindront tartalmazó orális fogamzásgátlóval történő együttadása valószínűleg nem módosítja a fogamzásgátló hatásosságát. A szérumban a progeszteron, a luteinizáló hormon- (LH) és a follikulus-stimuláló hormon- (FSH) szintek azt mutatták, hogy az ovuláció 1 mg noretindronnak és 0,035 mg etinil-ösztadiolnak Victrelis-szel történő együttadásának ideje alatt gátolt volt (lásd 4.6 pont).</p> <p>A norethindront és az etinil-ösztadiolt kisebb dózisban tartalmazó orális fogamzásgátlók és a hormonális fogamzásgátlás egyéb formáinak ovulációt gátló aktivitását a Victrelis-szel történő együttes alkalmazás esetén még nem állapították meg.</p> <p>A szubsztitúciós terápiaként ösztrogén hormont alkalmazó betegeknél klinikailag monitorozni kell az ösztrogénhiány tüneteit.</p>
PROTONPUMPA GÁTLÓK		
<p>Omeprazol*: (omeprazol 40 mg naponta + Victrelis 800 mg naponta háromszor)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C_{max} ↓ 6% boceprevir C_{min} ↑ 17%</p> <p>omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C_{max} ↑ 3% omeprazol C_{8h} ↑ 12%</p>	<p>Az omeprazol illetve a Victrelis dózisának módosítása nem javasolt.</p>

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció (feltételezett a hatásmechanizmus, ha ismert)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>SZEDATÍVUMOK</i>		
Midazolám* (<i>per os</i> alkalmazás) (egyszeri 4 mg-os <i>per os</i> dózis + 800 mg Victrelis naponta háromszor)	midazolám AUC ↑ 430% midazolám C _{max} ↑ 177% (CYP3A gátlás)	Oralis midazolám és orális triazolám Victrelis-szel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Triazolám (<i>per os</i> alkalmazás)	Interakciót nem vizsgáltak (CYP3A gátlás)	
Alprazolám, midazolám, triazolám (intravénás alkalmazás)	Interakciót nem vizsgáltak (CYP3A gátlás)	A Victrelis és az intravénás benzodiazepinek (alprazolám, midazolám, triazolám) egyidejű alkalmazása alatt a légzésdepresszió és/vagy a tartós szédáció szoros klinikai monitorozása szükséges. A benzodiazepinek dózisának módosítását mérlegelni kell.
** 0-8 óra *** 0-12 óra † Noretiszteronnak is nevezik.		

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Victrelis, ribavirin és peginterferon alfa hármas kombináció alkalmazása terhes nőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Patkányoknál és nyulaknál nem észleltek a magzati fejlődésre gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont). Nincsenek adatok a Victrelis terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

A peginterferon alfa-val és ribavirinnel kombinált kezelés miatt kiemelten kell ügyelni arra, hogy a nőbetegek, illetve a férfibetegek partnereik elkerüljék a teherbeesést. Ezért a fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően 4 hónapig. A férfibetegeknek vagy nőpartnereiknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig.

További információkért olvassa el a ribavirin és a peginterferon alfa Alkalmazási előírását.

Szoptatás

A boceprevir/metabolitjai kiválasztódnak a patkányok anyatejébe (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a boceprevir kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Victrelis alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A Victrelis fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok. A termékenységre és a Sertoli-sejtekre kifejtett hatásokat patkányokban igen, de egerekben és majmokban nem figyelték meg. A klinikai adatok (ondósejtek analízise és inhibin B szintek - [a Sertoli-sejtek által termelt glikoprotein - a hereműködés helyettesítő markereként használják]) nem mutattak megváltozott hereműködést. A rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok igazolták patkányokban a boceprevir/metabolitjai a fertilitásra gyakorolt hatását, melyek a nőstényeknél reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A peginterferon alfaváral és ribavirinnel kombinált Victrelis-kezelés befolyásolhatja bizonyos betegek gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fáradtságról, szédülésről, ájulásról, ingadozó vérnyomásról és homályos látásról számoljanak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági profil megközelítőleg 1500 beteg összesített biztonságos adatain alapul, akik hármas kombinációs kezelésben részesültek (peginterferon alfa-2b, ribavirin és Victrelis) két klinikai vizsgálat során, egyikbe terápia naiv betegeket vontak be, a másikat korábbi kezelésre nem gyógyuló betegekkel végezték (lásd 5.1 pont).

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a fáradtság, az anaemia (lásd 4.4 pont), a hányinger, a fejfájás, valamint a dysgeusia (ízérzékszavar) voltak.

A dózis csökkentéséhez vezető leggyakoribb ok az anaemia volt, ami gyakrabban alakult ki Victrelis-t és peginterferon alfa-2b-t, valamint ribavirint kapott betegek esetén, mint a csak peginterferon alfa-2b-t és ribavirint kapó betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriáinként vannak feltüntetve (lásd 3. táblázat). Az egyes szervrendszeri kategóriákon belüli csoportosítás a mellékhatások előfordulási gyakorisága alapján történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat

Klinikai vizsgálatokban a peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel egyidejűleg adott Victrelis-kezelés alatt jelentett mellékhatások[†] és [‡]

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Bronchitis*, cellulitis*, herpes simplex, influenza, gombák okozta szájüregi fertőzés, sinusitis
Nem gyakori:	Gastroenteritis*, pneumonia*, staphylococcus fertőzés*, candidiasis, fülfertőzés, gombás bőrfertőzés, nasopharyngitis, onychomycosis, pharyngitis, légúti fertőzés, rhinitis, bőrfertőzés, húgyúti fertőzés
Ritka:	Epiglottitis*, otitis media, sepsis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Ritka:	Pajzsmirigy neoplasia (göbök)

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia*, neutropenia*
Gyakori:	Leukopenia*, thrombocytopenia*, pancytopenia, agranulocytosis
Nem gyakori:	Haemorrhagiás diathesis, lymphadenopathia, lymphopenia
Ritka:	Haemolysis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Sarcoidosis*, nem akut porphyria
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Struma, hypothyreosis
Nem gyakori:	Hyperthyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Csökkent étvágy*
Gyakori:	Dehydratio*, hyperglykaemia*, hypertriglyceridaemia, hyperuricaemia
Nem gyakori:	Hypokalaemia*, étvágyzavar, diabetes mellitus, köszvény, hypercalcaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Szorongás*, depresszió*, inónnia, irritabilitás
Gyakori:	Affekt labilitás, izgatottság, libido eltérés, megváltozott hangulat, alvászavar
Nem gyakori:	Agresszió*, gyilkossági gondolatok*, pánikrohamok*, paranoia*, szerhasználati-abúzus*, öngyilkossági gondolatok*, szokatlan viselkedés, düh, apathia, zavart állapot, a mentális státusz megváltozása, nyugtalanság
Ritka:	Bipoláris zavar*, befejezett öngyilkosság*, öngyilkossági kísérlet*, akusztikus hallucináció, vizuális hallucináció, pszichés dekompenzáció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Szédülés*, fejfájás*
Gyakori:	Hypaesthesia*, paraesthesia*, ájulás*, amnesia, figyelemzavar, a memória romlása, migrain, parosmia, tremor, vertigo
Nem gyakori:	Perifériás neuropathia*, kognitív zavar, hyperaesthesia, lethargia, tudatvesztés, mentális károsodás, neuralgia, ájulás előtti állapot
Ritka:	Cerebralis ischaemia*, encephalopathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Száraz szem, retinális exudátumok, homályos látás, látásromlás
Nem gyakori:	Retinalis ischaemia*, retinopathia*, szokatlan érzés a szemben, conjunctivális bevezés, conjunctivitis, szemfájdalom, szemviszketés, ocularis oedema, a szemhéj feldagadása, fokozott könnyezés, ocularis hyperaemia, photophobia
Ritka:	Papilla oedema
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Tinnitus
Nem gyakori:	Süketség*, kellemetlen érzés a fülben, halláskárosodás

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitációk
Nem gyakori:	Tachycardia*, arrhythmia, cardiovascularis zavar
Ritka:	Akut myocardialis infarctus*, pitvarfibrilláció*, koszorúér-betegség*, pericarditis*, pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypotonia*, hypertonia
Nem gyakori:	Mélyvénás thrombosis*, kipirulás, sápadtság, a perifériás területek hidegsége
Ritka:	Vénás thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Köhögés*, dyspnoe*
Gyakori:	Epistaxis, orrdugulás, oropharyngealis fájdalom, váladékpangás a légutakban, váladékpangás a melléküregekben, sípoló légzés
Nem gyakori:	Pleurális fájdalom*, embolia pulmonum*, torokszárazság, dysphonia, fokozott felső légúti szekréció, az oropharyngealis nyálkahártya felhólyagosodása
Ritka:	Pleuralis fibrosis*, orthopnoe, légzési elégtelenség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés*, hányinger*, hányás*, szájszárazság, dysgeusia
Gyakori:	Hasi fájdalom*, felhasi fájdalom*, székrekedés*, gastroesophagealis reflux betegség*, aranyér*, hasi diszkomfort, hasi distensio, anorectalis diszkomfort, stomatitis aphtosa, cheilitis, dyspepsia, flatulencia, glossodynia, a szájüreg kifeléyesedése, oralis fájdalom, stomatitis, fogbetegség
Nem gyakori:	Alhasi fájdalom*, gastritis*, pancreatitis*, pruritus ani, colitis, dysphagia, a széklet színének megváltozása, gyakori székletürítés, ínyvérzés, ínyfájdalom, gingivitis, glossitis, ajakszárazság, odyonophagia, proctalgia, rectalis vérzés, fokozott nyálképződés, a fogak érzékenyvé válása, a nyelv elszíneződése, a nyelv kifeléyesedése
Ritka:	Hasnyálmirigy-elégtelenség
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Hyperbilirubinaemia
Ritka:	Cholecystitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, száraz bőr, pruritus, bőrkiütés
Gyakori:	Dermatitis, eczema, erythema, hyperhidrosis, éjszakai verejtékezés, perifériás oedema, psoriasis, erythematosus bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, bőrlésio
Nem gyakori:	Fotoszenzitivitási reakció, bőrfekély, urticaria (lásd 4.4 pont)
Nem ismert:	Angiooedema (lásd 4.4 pont), gyógyszer okozta bőrkiütés eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS) szindróma, Stevens-Johnson-szindróma

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia
Gyakori:	Hátfájás*, végtagfájdalom*, izomspasmus, izomgyengeség, nyakfájás
Nem gyakori:	Mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom*, arthritis, csontfájdalom, ízületi duzzanat, mozgásszervi eredetű fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Pollakisuria
Nem gyakori:	Dysuria, nocturia
Nem ismert:	Vesekárosodás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Erectilis dysfunctio
Nem gyakori:	Amenorrhoea, menorrhagia, metrorrhagia
Ritka:	Aspermia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Asthenia*, hidegrázás, fáradtság*, láz*, influenza-szerű megbetegedés
Gyakori:	Mellkasi diszkomfort*, mellkasi fájdalom*, rossz közérzet*, a testhőmérséklet megváltozásának érzése, nyálkahártya-szárazság, fájdalom
Nem gyakori:	Szokatlan érzés, hallucinációk, nem szív eredetű mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Testtömeg-csökkenés
Nem gyakori:	Szívzörögés, emelkedett szívverésszám
Nem ismert:	Csökkenett glomerulus filtrációs ráta
<p>* Olyan mellékhatásokat is beleértve, amelyek a vizsgálatot végző szerint a klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknek súlyosak is lehetnek.</p> <p>† Mivel a Victrelis peginterferon alfa-2b és ribavirinnel együtt kerül felírásra, kérjük, olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin Alkalmazási előírását is.</p> <p>‡ Az injekció beadási helyén kialakuló reakciókat leszámítva, mivel a Victrelis szájon át kerül alkalmazásra.</p>	

Kiemelt mellékhatások leírása

Anaemia (lásd 4.4 pont)

Anaemiát a hármas terápiával (egyidejű peginterferon alfa-2b, ribavirinnel és Victrelis) kezelt betegek 49%-ánál, míg a csak peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt betegek 29%-ánál észleltek. Victrelis hozzáadása a kettős kombinációs kezeléshez a haemoglobinkoncentráció megközelítőleg 1 g/dl-es további csökkenésével járt (lásd 4.4 pont). A haemoglobin-értékek kiindulási szintjéhez viszonyított átlagos csökkenése nagyobb volt a korábban már kezelt betegeknek, mint azoknál a betegeknek, akik korábban még soha nem kaptak kezelést. Anaemia/haemolyticus anaemia miatt kétszer olyan gyakran került sor a kezelés módosítására a hármas kombinációval kezelt betegeknek (26%), mint a csak peginterferon alfa-2b-t és ribavirint kapóknál (13%). A klinikai vizsgálatokban az anaemia kezelésére eritropoietint kapó betegek aránya a Victrelis-t tartalmazó karokon 43% (667/1548), míg a csak peginterferon alfa-2b-t és ribavirint kapó betegek között 24% (131/547) volt. A legtöbb anaemiás vizsgálati alany akkor kapott eritropoietint, amikor a haemoglobinszintje ≤ 10 g/dl (vagy 6,2 mmol/l) volt. Az anaemia rendezésére transzfúzióban részesülő betegek aránya a Victrelis-t tartalmazó karokon 3%, míg a csak peginterferon alfa-2b-t és ribavirint kapó betegek között $<1\%$ volt.

Neutrophil leukocyták (lásd 4.4 pont)

A csökkent neutrophil-számú betegek aránya magasabb volt a Victrelis-t tartalmazó karokon, mint a csak peginterferon alfa-2b-t és ribavirint kapó betegeknek. A 3-4-es fokú neutropeniás (neutrophil-szám $<0,75 \times 10^9/l$) betegek aránya magasabb volt a boceprevirrel kezelt betegeknek

(29%), mint a placebóval kezelt betegekénél (17%), peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kombinációban. A peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kombinált Victrelis-kezelésben részesülő betegek 7%-ánál volt a neutrophil-szám $<0,5 \times 10^9/l$ (4-es fokú neutropenia), ez a csak peginterferon alfa-2b-t és ribavirint kapó betegekénél 4% volt.

Peginterferon alfa-2a-val történő kombinációról lásd a 4.4 pont vonatkozó részét.

Thrombocyták

A thrombocyta-szám a Victrelis-t tartalmazó karokba (3%) sorolt alanyokban alacsonyabb volt, mint a csak peginterferon alfa-2b és ribavirin-kezelésben részesülő alanyokban (1%). Mindkét kezelési karon a cirrhotikus betegek esetén nagyobb rizikó mutatkozott a 3-4-es fokú thrombocytopenia kialakulására, mint a nem cirrhotikus betegek esetén.

Egyéb laboratóriumi eredmények

A Victrelis együtadása peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel összefüggésben állt az emelkedett húgysav-, triglicerid- és összkoleszterin-szintek magasabb előfordulási arányaival a peginterferon alfa-2b és ribavirin önmagában történő alkalmazásával összehasonlítva.

HIV-vel egyidejűleg fertőzött betegek

A Victrelis biztonságossági profilja a HCV-vel/HIV-1-gyel egyidejűleg fertőzött betegekénél (n = 64) összességében hasonló volt a kizárólag HCV-vel fertőzött betegekénél tapasztalt biztonságossági profilhoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges önkéntesek napi 3600 mg dózisokat szedtek be 5 napon keresztül, kellemetlen tüneti hatások kialakulása nélkül.

A Victrelis túlادagolásának nincs specifikus antidotuma. A Victrelis túlادagolás kezelésének általános szupportív intézkedésekből, köztük a vitális paraméterek monitorozásából, valamint a beteg klinikai állapotának észleléséből kell állnia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz inhibitorok, ATC kód: J05AE12

Hatásmechanizmus

A boceprevir egy HCV NS3 proteáz inhibitor. A boceprevir egy (alfa)-ketoamid funkcionális csoporton keresztül kovalensen, mégis reverzibilisen kötődik az NS3 proteáz szerinjének (Ser139) aktív centrumához, és gátolja a HCV-fertőzött gazdasejtekben történő vírusreplikációt.

Sejtenyészetekben mutatott vírusellenes aktivitás

A boceprevir vírusellenes aktivitását az NS3 proteáz lassú kötődésű inhibitorai biokémiai vizsgálatában és az 1a és 1b genotípusú HCV-replikon rendszerben értékelték. A boceprevir IC_{50} - és IC_{90} -értéke a különböző 1b genotípusú replikonok esetében egy 72-órás sejtenyészet vizsgálatban megközelítőleg 200-tól 600 nM-ig és 400-tól 900 nM-ig terjedt. Úgy tűnik, a kezelés ideje

tekintetében a replikon-RNS eltűnése az elsőrendű. Az IC₉₀ mellett 72 órán át tartó kezelés a replikon-RNS 1 log₁₀ csökkenését eredményezte. A tartós expozíció a 15. napra az RNS 2 log₁₀ csökkenését eredményezte. A boceprevir IC₅₀- és IC₉₀-értéke egy 1a genotípusú replikonnál 900 nM és 1400 nM volt.

A replikon-RNS 90%-os szuppresszióját előidéző, különböző boceprevir és interferon alfa-2b kombinációk értékelése additív hatásokat mutatott, míg szinergizmusra vagy antagonizmusra utaló bizonyítékot nem találtak.

Rezisztencia

Az NS3-as proteáz domainen a következő aminosav szubsztitúciók esetén az 1a genotípusú HCV replikonja elleni boceprevir aktivitás lecsökkent (felére-hatodára): V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K és V158I. A boceprevir érzékenység kevesebb, mint tizedére esett vissza a következő aminosav szubsztitúciók esetén: R155T és A156S. A V55I és a D168N önálló szubsztitúciója nem csökkentette a boceprevir érzékenységet. A következő dupla aminosav szubsztitúció kevesebb, mint tizedére csökkentette a boceprevir érzékenységet: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N és V36M+R155K.

Az NS3-as proteáz domainen a következő aminosav szubsztitúciók esetén az 1b genotípusú HCV replikonja elleni boceprevir aktivitás lecsökkent (felére-nyolcadára): V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M és M175L. A boceprevir érzékenység kevesebb, mint tizedére esett vissza a következő aminosav szubsztitúciók esetén: A156S/T/V, V170A, R155W+A156G és V36M+R155K. A D168V önálló szubsztitúciója nem csökkentette a boceprevir érzékenységet.

Két fázis III vizsgálatban 4 hétig peginterferon alfa-2b- és ribavirin kezeléssel, majd ezt követően peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel egyidejűleg naponta háromszor 800 mg boceprevir-kezelésben részesülő, korábban még nem kezelt és a korábbi kezelésre nem reagáló betegek összesített analizisében a vizsgálat megkezdése után az összes beteg 15%-ánál mutattak ki RAV-okat. Azoknál a boceprevirrel kezelt betegeknél, akik nem értek el tartós virológiai választ (sustained virologic response – SVR), a bevizsgált minták 53%-ában mutattak ki a vizsgálat megkezdése után RAV-okat.

Ezeknél a betegeknél a vizsgálat megkezdése után leggyakrabban (az alanyok >25%-a) kimutatott RAV-ok a V36M (61%) és az R155K (68%) aminosav szubsztitúciók voltak az 1a genotípussal fertőzött alanyokban, és T54A (42%), T54S (37%) A156S (26%) valamint V170A (32%) az 1b genotípussal fertőzött alanyokban.

A boceprevirrel kezelt betegeknél az interferon-érzékenység (azaz a vírustiter $\geq 1 \log_{10}$ csökkenése a 4. kezelési héten) összefüggött az alacsonyabb arányban előforduló RAV-val, ezek közül a betegek közül 6%-nak volt RAV-ja, míg a 4. kezelési héten a vírustiter $<1 \log_{10}$ csökkenése esetén ez az arány 41% volt (gyenge interferon érzékenység).

Azoknál a boceprevirrel kezelt betegeknél, akik nem érték el az SVR-t, és akiknél a vizsgálat megkezdése utáni minták RAV analizisét elvégezték, az interferonra való érzékenység összefüggött a kisebb arányban kimutatott RAV-val: ezeknél a betegeknél 31% volt a kezelés kezdete után mért RAV, míg a 4. kezelési héten a vírustiter $<1 \log_{10}$ csökkenését mutató betegeknél ez az arány 69% volt.

RAV-okat a betegek 8%-ánál mutattak ki populáció szekvenálással a vizsgálat kezdetekor. Összességében, a RAV-ok jelenléte a vizsgálat kezdetekor nem mutatott jelentős összefüggést a kezelésre adott válasszal azoknál a betegeknél, akik boceprevirrel kaptak peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kombinációban.

Azon betegek közül, akik a 4 hetes bevezető szakasz alatt gyenge interferon-érzékenységüknek bizonyultak, a boceprevir hatásossága alacsonyabbnak mutatkozott azok esetében, akiknél a vizsgálat kezdetekor a V36M, T54S, V55A vagy R155K variánsok jelen voltak. Összesen kb. 1% volt azoknak

a boceprevirrel kezelt betegeknek az aránya, akik kevésbé reagáltak a peginterferon alfa-2b/ribavirin-kezelésre, és rendelkeztek a fent felsorolt variánsokkal a kezelés kezdetén.

A boceprevirrel kezelt, de a tartós virológiai választ (SVR) el nem ért vizsgálati alanyok követése azt mutatta, hogy a vad típusú víruspopuláció megnövekedett és a boceprevir-rezisztens variánsok többsége a boceprevir-kezelés befejezése után egy idő múlva kimutathatatlaná vált. Fázis II és III klinikai vizsgálatokban (P03523, P03659, P05216 és P05101) 314 korábban még nem kezelt, illetve korábban már kezelt, de a tartós virológiai választ el nem ért olyan vizsgálati alanyok, akikben a kezelés során boceprevir-rezisztens variánsok alakultak ki, 73%-ánál (228/314) a kezelés befejezését követő 3 éven belül már nem lehetett RAV-okat kimutatni populáció szekvenálással, a boceprevir rezisztenciával összefüggésbe hozott locusokon. A variánsok közül a V36M 91%-a, a T54A 98%-a, a T54S 71%-a, a V55A 78%-a, az R155K 76%-a, az A156S 92%-a, az I/V170A 96%-a, az R155K+T54S 77%-a és az R155K+V36M 95%-a nem volt kimutatható populáció szekvenálással. A RAV-ok kimutathatóság szintje alá történő csökkenéséhez szükséges idő középértéke 1,11 év volt.

A 314 vizsgálati alany közül 230 1a genotípusú, 84 pedig 1b genotípusú HCV fertőzésben szenvedett. Az 1a genotípusú HCV fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok 70%-ánál (162/230) többé nem lehetett RAV-okat kimutatni populáció szekvenálással a boceprevir rezisztenciával összefüggésbe hozott locusokon. A RAV-ok kimutathatóság szintje alá történő csökkenéséhez szükséges idő középértéke az 1a genotípus esetén 1,17 év volt. Az 1a genotípus esetén megfigyelt, legrelevánsabb boceprevir-rezisztens variánsok (>10%) kimutathatóság szintje alá történő csökkenéséhez szükséges idő középértéke a következő volt: R155K+V36M, 0,69 év; V36M, 0,89 év; R155K+T54S, 1,05 év; R155K, 1,08 év és T54S, 1,14 év. Összehasonlításképp, az 1b genotípusú HCV fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok 79%-ánál (66/84) nem lehetett többé RAV-okat kimutatni populáció szekvenálással a boceprevir rezisztenciával összefüggésbe hozott locusokon. A RAV-ok kimutathatóság szintje alá történő csökkenéséhez szükséges idő középértéke az 1b genotípus esetén 1,04 év volt. Az 1b genotípus esetén megfigyelt, legrelevánsabb boceprevir-rezisztens variánsok (>10%) kimutathatóság szintje alá történő csökkenéséhez szükséges idő középértéke a következő volt: I/V170A, 0,46 év; T54A, 0,47 év; V55A, 0,83 év; A156S, 0,89 év; és T54S, 1,11 év.

Hatásosság

Az 1-es genotípusú hepatitis C krónikus fertőzésének kezelésére alkalmazott Victrelis hatásosságát fázis III klinikai vizsgálatokban megközelítőleg 1500 olyan felnőtt betegnél értékelték, akik korábban nem kaptak kezelést (SPRINT-2 vizsgálat) vagy akiknél a korábbi terápia sikertelen volt (RESPOND-2 vizsgálat). Az általánosan elfogadott standard kezelés (peginterferon alfa és ribavirin) Victrelis-szel történő kiegészítése az általánosan elfogadott standard kezeléshez viszonyítva mindkét vizsgálatban jelentősen javította a tartós virológiai válaszarányokat. Fontos megjegyezni, hogy egy retrospektív analízis, mely a 2 kulcsfontosságú vizsgálat adatait kapcsolta össze, egy olyan adagolási séma ajánláshoz vezetett, amely különbözik a bizonyos beteg-alcsoportokban vizsgált kezeléstől.

Korábban még nem kezelt betegek

A SPRINT-2 (P05216) egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, ami peginterferon alfával és ribavirinnel (PR-ral) kombinált [1,5 µg/kg/hét dózisban subcutan adott peginterferon alfa-2b és testsúly alapján adagolt ribavirin (napi két részre osztva, per os adva, naponta 600-1400 mg)], és naponta háromszor, per os adott 800 mg Victrelis két terápiás sémáját hasonlította össze az önmagában alkalmazott PR-kezeléssel olyan felnőtt betegeknek, akiknek 1-es genotípusú krónikus hepatitis C (HCV) fertőzésük volt, kimutatható HCV-RNS-szinttel, és akik korábban nem kaptak interferon alfa-kezelést. A betegeket 1:1:1 arányban 2 kohorszba randomizálták (1. kohorsz N = 938/nem feketebőrű és 2. kohorsz/feketebőrű betegek N = 159), majd a HCV-genotípus (1a vagy 1b) és HCV-RNS vírustiter (≤400 000 NE/ml vs. >400 000 NE/ml) alapján az alábbi 3 terápiás kar valamelyikébe stratifikálták:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 48 hétig (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 hétig, amit naponta háromszor 800 mg Victrelis + peginterferon alfa-2b + ribavirin adása követett 24 hétig. Ezután a betegek a 8. kezelési héten a

kezelésre adott vírusválasztól függően (Victrelis-RGT) folytatták a terápiát. Ezen a vizsgálati karon a Victrelis-kezelés 24 héten át tartott az összes betegnél.

- Amennyiben sem a 8. kezelési héten (korai reszponderek), sem a 24. kezelési héten a HCV-RNS szint nem volt kimutatható, a betegek befejezték a kezelést, és a 28. kezelési héten esedékes kontroll vizsgálattal folytatták a vizsgálatban való részvételt.
- Amennyiben a 8. kezelési héten vagy bármelyik azt követő kezelési héten detektálható maradt a HCV-RNS, de a 24. kezelési hétre negatív HCV-RNS-ű betegeknél (késői reszponderek) a Victrelis-kezelést a 28. kezelési héten vak elrendezésben placebóra változtatták, és a peginterferon alfa-2b- + ribavirin-kezelést folytatták további 20 hétig, így a kezelés teljes időtartama 48 hét volt.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 héten át, amit naponta háromszor 800 mg Victrelis + peginterferon alfa-2b + ribavirin adása követett 44 hétig (Victrelis-PR48).

Minden olyan betegnél, akinél a 24. kezelési héten a HCV-RNS kimutatható volt a plazmában, felfüggesztették a kezelést. A kezelésre adott tartós virológiai válasz definíciója a nem kimutatható plazma HCV-RNS volt a kezelés befejezését követő 24. héten.

A Victrelis hozzáadása a peginterferon alfa-2b- és ribavirin-kezelés mellé jelentősen növelte a tartós virológiai válasz arányát a kettős, peginterferon alfa-2b- és ribavirin kombinációval szemben (63% - 66% a Victrelis-t tartalmazó karokon vs. 38% a PR48 kontroll esetén, azon randomizált betegek körében, akik a vizsgálati készítmények bármelyikéből legalább egy dózist kaptak, és az összesített kohorszba tartoztak (teljes analízis halmaz populáció), valamint a korai reszpondereknél a kezelés hosszát 28 hétre csökkentette (lásd 4. táblázat). A peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel végzett 4 hetes bevezető kezelés után legalább egy adag Victrelis-t vagy placebót kapott betegek másodlagos analízise (kezelésbe bevont módosított populáció) a kombinált kohorszban a Victrelis-t tartalmazó karokon 67% - 68%-os, míg a PR48 kontrollok esetén 40%-os tartós virológia válaszarányt eredményezett.

¹ A klinikai vizsgálatokban a plazmában lévő HCV-RNS-szintet Roche COBAS Taqman assay-vel mérték, 9,3 NE/ml-es kimutathatósági határral és 25 NE/ml-es mennyiségi meghatározási határral.

4. táblázat
Tartós virológiai válasz (SVR)*, a kezelés befejezése (EOT) és relapszus-† arány a korábban nem kezelt betegeknel

Vizsgálati kohorsz	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Összes vizsgálati alany [§]	n=368	n=366	n=363
SVR [‡] % (n/N) 95% CI	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
EOT (nem kimutatható HCV-RNS) % (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)
Relapszus [†] % (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)
<p>* A teljes analízis halmazba (Full Analysis Set) beletartozott minden olyan randomizált beteg (N = 1097), aki bármelyik vizsgálati gyógyszerből (peginterferon alfa-2b, ribavirin vagy Victrelis) legalább egy adagot megkapott. A randomizált betegek átlagos életkora 49,1 év volt. A betegek rassz szerinti eloszlása a következő volt 82% fehér, 14% feketebőrű, 2% ázsiai, 1% több rasszba tartozó, 1% amerikai indián vagy alaszakai bennszülött. A betegek nemek szerinti eloszlása: 60% férfi és 40% nő volt.</p> <p>† A relapszus-ráta azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelés befejezésekor (EOT) nem volt kimutatható HCV-RNS, illetve azoké, akiknek a kontrollvizsgálatok végén (EOF) kimutatható HCV-RNS-ük volt azok közül a betegek közül, akiknél a kezelés befejezésekor ilyen nem volt detektálható, és az EOF adatuk nem hiányzott.</p> <p>‡ SVR definíciója: nem kimutatható¹ plazma HCV-RNS a 24. követési héten (FW). Ha a 24. követési hét után rendelkezésre álltak egyéb HCV-RNS értékek, akkor a 24. követési hét utáni időszakban nyert utolsó, rendelkezésre álló értéket használták az elemzéshez. Amennyiben a 24. követési héten vagy azt követően nem volt ilyen érték, akkor a 12. követési héten nyert értékkel végezték el az elemzést. Az SVR arányok (a „hiányzó=sikertelen” módszert alkalmazva) közel azonosak voltak a táblázat értékeivel: 37% kontroll, 62% Victrelis-RGT, 65% Victrelis-PR48.</p> <p>§ A cirrhotikus betegek száma korlátozott (ahol az összesen 53 beteg közül 40-et kezelték Victrelis-szel).</p>			

Az interferon-érzékenység (amelynek definíciója: a 4. kezelési héten a vírustiter $\geq 1 \log_{10}$ csökkenése) a tartós virológiai válasz tekintetében prediktívnek bizonyult. Azoknál a Victrelis-szel kezelt betegeknel, akik a 4. kezelési héten interferon-érzékenyek mutatkoztak 79-81%-ban sikerült tartós virológiai választ elérni, szemben a standard kezelést kapó betegek 51%-ával. Azoknál az alanyoknál, akiknél a 4. kezelési hétre a vírustiter csökkenés nem érte el az $1 \log_{10}$ -et (gyenge interferon-érzékenység), a hármas kombinációs peginterferon alfa-2b, ribavirin és Victrelis-kezelés 28–38%-os tartós virológiai választ eredményezett, szemben a standard kezelést kapó alanyoknál észlelt 4%-kal.

Tartós virológiai válasz (SVR) a 28. hétig hasonló kezelésben részesülő betegeknel

Az 5. táblázat kezelési karonként mutatja be a tartós virológiai választ a korábban nem kezelt betegeknel, akik korai reszponderek és késői reszponderek voltak, és a 28. kezelési hétig hasonló kezelést kaptak. A Victrelis-RGT karba sorolt betegek 57%-ában (208/368) és a Victrelis-PR48 karon lévők 56%-ában (204/366) a 8. kezelési héten a HCV-RNS nem volt kimutatható, összehasonlítva a PR karon lévő betegek 17%-ával (60/363).

5. táblázat

Tartós virológiai válasz (SVR), kezelés vége (EOT) és relapszus a korábban nem kezelt betegeknél (korai és késői reszponderek)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	A különbség pontbecslése (Victrelis-RGT mínusz Victrelis-PR48) [95% CI]
Korai reszponderek (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)	-
Relapszus %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Késői reszponderek (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)	-
Relapszus %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Mivel korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, a terápia-naiv és késői reagáló betegek esetén javasolt a terápiahossz meghatározásának konzervatív megközelítése, azaz a későn reagáló naiv betegek esetén 32 hétre hosszabbítani a hármas kombinációs kezelést a vizsgált 24 hetes kezeléssel szemben úgy, hogy a terápia összesen 48 héten át tartson.

HIV-vel egyidejűleg fertőzött betegek

A P05411-es vizsgálat egy II. fázisú, randomizált, kettős-nyak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amely a PR-rel kombinált [1,5 µg/kg/hét dózisban subcután adott peginterferon alfa 2b és testsúly alapján adagolt ribavirin (per os adva, naponta 600-1400 mg)], naponta háromszor per os adott 800 mg Victrelis-t hasonlította össze az önmagában alkalmazott PR kezeléssel olyan betegeknél, akiknek egyidejűleg HIV és 1-es genotípusú HCV fertőzésük is volt, és akiket korábban nem kezelték krónikus HCV fertőzés ellen. A betegeket 4 héten át kezelték PR-rel, amelyet 44 hétig Victrelis-szel vagy placebóval együtt adott PR-kezelés követett. A betegek antiretrovirális terápiára beállított, stabil állapotú HIV betegek (HIV-1 vírusterhelés < 50 másolat/ml és CD4 szám ≥ 200 sejt/µl) voltak. A betegek többsége (87%; 85/98) ritonavirrel támogatott HIV proteáz-inhibitor (PI) szedett, HIV nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal (NRTI-k) kombinációban. A leggyakrabban szedett HIV PI az atazanavir volt, amelyet lopinavir és darunavir követett. A betegeket 2:1 arányban randomizálták, és a cirrhosis/fibrosis valamint a kiindulási HCV-RNS szint alapján (< 800 000 NE/ml a ≥ 800 000 NE/ml-hez képest) stratifikálták.

A tartós virológiai válasz (SVR) aránya 62,5% (40/64) volt a Victrelis-t PR-rel kombinációban szedett betegeknél, és 29,4% (10/34) a kizárólag PR-rel kezelt betegeknél (lásd 6. táblázat).

A SPK112 vizsgálatban, azon korlátozott számú, egyidejűleg más vírussal is fertőzött betegnél, akik a tartós virológiai választ (SVR) nem érték el, és akiknél a populációszekvenálást végezték, a vizsgálat kezdetét követő RAV-ok előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a más vírussal nem fertőzött betegeknél.

6. táblázat

Tartós virológiai válasz (SVR)*, kezelés vége (EOT) és HCV relapszus arány[†] korábban nem kezelt, HIV-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél

	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)
Relapszus % (n/N)	4,8% (2/42)	10% (1/10)

*A teljes analízis halmazba (Full Analysis Set) beletartozott minden olyan randomizált beteg (N = 98), aki bármelyik vizsgálati gyógyszerből (peginterferon alfa-2b, ribavirin vagy Victrelis) legalább egy adagot megkapott. A randomizált betegek átlagos életkora 43,6 év volt. A betegek rassz szerinti eloszlása a következő volt: 82% fehérbőrű, 18% nem fehérbőrű, 14% feketebőrű, 3% ázsiai és 1% több rasszba tartozó. A betegek nemek szerinti eloszlása 69% férfi és 31% nő volt. A vizsgálatban részt vett 5 cirrhotikus beteg vett részt, közülük 4 volt a Victrelis karon.

[†] A HCV relapszus-ráta azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a kezelés befejezésekor (EOT) nem volt kimutatható HCV-RNS, illetve azoké, akiknek a követési időszak végén (EOF) kimutatható HCV-RNS-ük volt azok közül a betegek közül, akiknél a kezelés befejezésekor ez nem volt detektálható, és az EOF adatuk nem hiányzott.

[‡] SVR: meghatározása szerint a 24. követési héten nem detektálható¹ plazma HCV-RNS. Az utolsó, rendelkezésre álló érték a 24. követési héten vagy azt követően. Ha nincs ilyen érték, akkor a 12. követési héten mért értékkel végezték el az elemzést.

A korábbi kezelés során nem gyógyult betegek: korábbi részleges-reszponderek valamint interferon és ribavirin terápiát követően relapszálók

A RESPOND-2 (P05101) vizsgálat egy randomizált, párhuzamos csoportú, kettős-vak vizsgálat volt, amely a PR-rel kombinált [1,5 µg/kg/hét dózisban subcután adott peginterferon alfa-2b és testsúly alapján adagolt ribavirin (napi két részre osztva, per os adva, naponta kétszer 600–1400 mg)], naponta háromszor, per os adott 800 mg Victrelis két terápiás karmáját hasonlította össze az önmagában alkalmazott PR-kezeléssel olyan felnőtt betegeknél, akiknek 1-es genotípusú krónikus hepatitis C (HCV) fertőzésük volt, igazolt interferon érzékenységgel (melynek definíciója 12. hétre bekövetkező HCV-RNS vírustiter $\geq 2 \log_{10}$ csökkenése, vagy nem kimutatható HCV-RNS-szint az előző kezelés végén, de azt követően kimutatható HCV-RNS a plazmában), és akiknél a korábbi peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés nem eredményezett gyógyulást. A vizsgálatban nullreszponderek (azaz olyan betegek, akikben a megelőző kezelés 12. hetére a HCV-RNS vírustiter kevesebb, mint $< 2 \log_{10}$ -et csökkent) nem vettek részt. A betegeket 1:2:2 arányban randomizálták, és a korábbi kezelésre adott válasz alapján történő minősítés (relapszáló vagy részleges reszponder) és a HCV altípusuk (1a vs. 1b) alapján az alábbi terápiás karek valamelyikébe stratifikálták:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 48 hétig (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 hétig, amit naponta háromszor 800 mg Victrelis + peginterferon alfa-2b + ribavirin adása követett 32 hétig. Ezután a betegek a 8. kezelési héten a kezelésre adott vírusválasztól függő kezelésnek (Victrelis-RGT) megfelelően folytatták a terápiát. Ezen a vizsgálati karon a Victrelis-kezelés 32 héten át tartott az összes betegnél.
 - Amennyiben a 8. kezelési héten (korai reszponderek) és a 12. kezelési héten sem volt kimutatható a HCV-RNS, a kezelést a 36. kezelési héten végzett kontrollvizsgálat alkalmával befejezték.
 - Amennyiben a 8. kezelési héten a HCV-RNS detektálható volt, de a 12. kezelési hétre negatívvá vált (késői reszponderek) a kezelést a 36. kezelési héten vak elrendezésben placebóra változtatták, és a peginterferon alfa-2b + ribavirin-kezelést további 12 hétig folytatták, így a kezelés teljes időtartama 48 hét volt.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 hétig, amit naponta háromszor 800 mg Victrelis + peginterferon alfa-2b + ribavirin adása követett 44 hétig (Victrelis-PR48).

¹ A klinikai vizsgálatokban a plazmában lévő HCV-RNS-szintet Roche COBAS Taqman assay-vel mérték, 9,3 NE/ml-es kimutathatósági határértékkel és 25 NE/ml-es mennyiség-meghatározási határértékkel.

Minden olyan betegnél, akinél a 12. kezelési héten a HCV-RNS kimutatható volt a plazmában, felfüggesztették a kezelést. A kezelésre adott tartós virológiai válasz definíciója a nem kimutatható¹ plazma HCV-RNS volt a 24. követési héten.

A Victrelis hozzáadása a peginterferon alfa-2b- és ribavirin-kezelés mellé jelentősen növelte a tartós virológiai válasz arányát a kettős, peginterferon alfa-2b- és ribavirin kombinációval szemben (59% - 66% a Victrelis-t tartalmazó karokon vs. 21% a PR48 kontroll esetén), azon randomizált betegek körében, akik a vizsgálati készítmények bármelyikéből legalább egy dózist kaptak, és az összesített kohorszba tartoztak (teljes analízis halmaz populáció), és sok, korábban sikertelen kezelés esetén a kezelés hosszát 36 hétre csökkentette (lásd 7. táblázat). A peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel végzett 4 hetes bevezető kezelés után legalább egy adag Victrelis-t vagy placebót kapó betegek másodlagos analízise (kezelésbe bevont módosított populáció) a Victrelis-t tartalmazó karokon 61% - 67%-os, míg a PR48 kontrollok esetén 22%-os tartós virológiai választ eredményezett.

A tartós virológiai válasz elérése a beteg peginterferon alfa-2b és ribavirin-kezelésre adott válaszreakciójától függött, akár ezt a korábbi kezelésre adott válasz alapján, akár a jelenlegi kezelés 4. hetén tapasztalt HCV-RNS szint csökkenés alapján osztályozták (lásd 7. táblázat). A 4. kezelési héten bekövetkező válasz erősebb prediktív faktora volt a tartós virológiai válasznak, mint a korábbi kezelésre adott válasz, és lehetővé tette a kezelés alatt álló betegeknél az interferon érzékenység meghatározását.

7. táblázat

Tartós virológiai válasz (SVR)*, a kezelés befejezése (EOT) és relapszus** arány a korábbi kezelés során nem gyógyult betegeknél

		Victrelis- RGT (N = 162)	Victrelis- PR48 (N = 161)	PR48 (N = 80)	
Összes vizsgálati alany[§]		SVR ^{††} % (n/N) 95% CI	59 (95/162) (51,5; 66,2)	66 (107/161) (59,2; 73,8)	21 (17/80) (12,3; 30,2)
		EOT % (n/N) 95% CI	70 (114/162) (63,3; 77,4)	77 (124/161) (70,5; 83,5)	31 (25/80) (21,1; 41,4)
		Relapszus ^{**} %, (n/N) 95% CI	15 (17/111) (8,6; 22,0)	12 (14/121) (5,9; 17,3)	32 (8/25) (17,3; 50,3)
A korábbi kezelésre adott válasz	Korábbi részleges reszponderek^{***}	SVR ^{††} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Relapszus ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Korábbi relapszálók[†]	SVR ^{††} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Relapszus ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

¹ A klinikai vizsgálatokban a plazmában lévő HCV-RNS-szintet Roche COBAS Taqman assay-vel mérték, 9,3 NE/ml-es kimutathatósági határértékkel és 25 NE/ml-es mennyiség-meghatározási határértékkel.

			Victrelis-RGT (N = 162)	Victrelis-PR48 (N = 161)	PR48 (N = 80)
A bevezető kezelésre adott válasz[†] (vírus titer csökkenése)	<1 log₁₀ csökkenés	SVR ^{**} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relapszus ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥1 log₁₀ csökkenés	SVR ^{**} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Relapszus ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* A teljes analízis halmazba (Full Set Analysis) beletartozott minden olyan, randomizált beteg (N=403), aki bármelyik vizsgálati gyógyszerből (peginterferon alfa-2b, ribavirin vagy Victrelis) legalább egy adagot megkapott. A randomizált betegek átlagos életkora 52,7 év volt. A betegek rassz szerinti eloszlása a következő volt 85% fehér, 12% feketebőrű, 1% ázsiai, 1% több rasszba tartozó, 1% hawaii vagy más csendes-óceáni szigetre tartozó bennszülött. A betegek nemek szerinti eloszlása: 67% férfi és 33% nő volt.

** A relapszus-ráta azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelés befejezésekor (EOT) nem volt kimutatható HCV-RNS, összevetve azokkal, akiknek a kontrollvizsgálatok végén (EOF) kimutathatóvá vált HCV-RNS- szintjük azok közül a betegek közül, akiknél a kezelés befejezésekor (EOT) ez negatív volt, és az EOF adatuk nem hiányzott.

*** Korábbi részleges reszponderek = azok a betegek, akik egy korábbi, legalább 12-hetes peginterferon alfa és ribavirin kezeléssel nem érték el a tartós virológiai választ, de a 12. hétre a HCV-RNS $\geq 2 \log_{10}$ – et csökkent, és kimutatható HCV-RNS-ük volt a kezelés befejezésekor (EOT).

† Korábbi relapszálók = azok a betegek, akik egy korábbi, legalább 12-hetes peginterferon alfa és ribavirin-kezeléssel nem érték el a tartós virológiai választ, de a kezelés végén nem volt kimutatható HCV-RNS-ük.

‡ Tizenegy betegnél nem történt meg a 4. kezelési héten a vizsgálat (HCV-RNS), és adataik nem kerültek be a bevezető kezelésre adott válaszreakció eredményei közé.

** SVR definíciója: nem kimutatható¹ plazma HCV-RNS a 24. követési héten (FW). Ha a 24. követési hét után rendelkezésre álltak egyéb HCV-RNS értékek, akkor a 24. követési hét utáni időszakban nyert utolsó rendelkezésre álló értéket használták az elemzéshez. Ha a 24. követési héten és azt követően nem volt ilyen érték, akkor a 12. követési héten nyert értékkel végezték el az elemzést. Az SVR arány (a „hiányzó=sikeretlen” módszert alkalmazva) 17/80 [21,3%] volt a PR48-ra, 94/162 [58,0] a Victrelis-RGT-re, 103/161 [65,8%] Victrelis-PR48-ra.

§ A cirrhotikus betegek száma korlátozott (ahol az összesen 49 beteg közül 39-et kezeltek Victrelis-szel).

Tartós virológiai válasz (SVR) a 36. hétig hasonló kezelésben részesülő betegeknél

A 8. táblázat bemutatja a tartós virológiai választ kezelési karonként a korábbi kezelésre nem reagáló betegeknél, akik korai reszponderek, valamint késői reszponderek voltak és a 36. hétig hasonló kezelést kaptak.

¹ A klinikai vizsgálatokban a plazmában lévő HCV-RNS-szintet Roche COBAS Taqman assay-vel mérték, 9,3 NE/ml-es kimutathatósági határértékkel és 25 NE/ml-es mennyiség-meghatározási határértékkel.

8. táblázat

Tartós virológiai válasz (SVR), a kezelés befejezése (EOT) és relapszus a korábbi kezelés során nem gyógyult betegeknél (korai és késői reszponderek)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	A különbség pontbecslése (Victrelis-RGT mínusz Victrelis-PR48) [95% CI]
Korai reszponderek (N = 144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,3]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Relapszus %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Késői reszponderek (N = 75)			
SVR %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	-7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relapszus %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Mivel korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, a korábban kezelt, korai reszponder betegek esetén konzervatív megközelítésként javasolt a teljes terápia időtartamát 48 hétre meghosszabbítani a vizsgált, teljes kezelés 36 hetével szemben (vizsgált vírusválasztól függő terápia), 12 hétig tartó, peginterferon és ribavirin konszolidációs kezeléssel a 36. héten befejezett hármas kombinációs kezelést követően.

Egy peginterferon alfa 2a kezeléssel végzett vizsgálatban, a n. korábban már kezelt betegek bevonásával zajlott, konzisztens eredmények születtek összehasonlítva a P05101-es vizsgálat (lásd 4.4 pont).

A korábbi kezelés során nem gyógyult betegek, korábbi nullreszponderek, részleges reszponderek, valamint az interferon és ribavirin-terápiát követően relapszálók

A PROVIDE (P05514) vizsgálat egy nyílt, egykaros vizsgálat volt, melyben naponta háromszor 800 mg *per os* Victrelis és PR [peginterferon alfa-2b heti 1,5 µg/kg *sc.* és ribavirin testsúlytól függően (naponta kétszer 600 – 1400 mg, *per os*) napi két részre bontva] kombinációját vizsgálták olyan 1-es genotípusú, krónikus hepatitis C (HCV) fertőzésben szenvedő felnőtt betegeknél, akik Victrelis kombinációs terápiával végeztek korábbi fázis II és III vizsgálatok PR kontroll-karján nem értek el SVR-t. A PROVIDE vizsgálatba 2 héttel az alapvizsgálatban kapott utolsó PR dózist követően bevont betegek 44 héten át naponta háromszor 800 mg Victrelis-t + PR-t kaptak. Azok a betegek, akiket 2 héten belül nem tudtak bevonni a vizsgálatba, 4 hétig PR-t, majd ezt követően 44 héten át naponta háromszor 800 mg Victrelis-t + PR-t kaptak.

A betegek közül 62% (104/168) volt 1a genotípusú és 38% (63/168) 1b genotípusú. A betegek tíz százaléka (17/168) cirrhotikus volt, beleértve 3 (6%) korábbi nullreszpondert, 2 (7%) korábbi relapszálót és 12 (14%) korábbi részleges reszpondert.

A vizsgálati gyógyszerek bármelyikéből legalább egy adagot kapott betegek (kezelésbe bevont populáció) SVR arányait a 9. táblázat mutatja. Azoknál, akik legalább egy adag Victrelis-t kaptak (kivéve azokat a betegeket, akik a PR bevezető kezelés során már abbahagyták), az SVR arányok: 41% a nullreszpondereknél, 67% a részleges reszpondereknél és 96% a relapszálóknál.

9. táblázat

Tartós virológiai válasz (SVR)*, kezelés vége (EOT) és relapszus** arány a korábbi kezelés során nem gyógyult betegeknél

	Nullreszponderek*** az alapvizsgálatban (52)	Részleges reszponderek**** az alapvizsgálatban (85)	Relapszók† az alapvizsgálatban (29)	Összesen (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)
Relapszus** %(n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

* A kezelésbe bevont populációba (Intent-to-Treat (ITT) population) minden olyan beteg beletartozott (N=168), aki a vizsgálati gyógyszerek bármelyikéből legalább egy adagot kapott (peginterferon, alfa-2b, ribavirin vagy Victrelis). A betegek rassz szerinti eloszlása a következő volt: 84% fehér, 13% fekete, 2% ázsiai és 1% egyéb. A betegek nem szerinti eloszlása a következő volt: 67% férfi és 33% nő.

** A relapszus arány azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a HCV-RNS nem volt kimutatható a kezelés végén (EOT), de kimutatható volt a HCV-RNS a követés végén (EOF) azok között a betegek között, akiknél nem volt kimutatható a kezelés végén EOT és nem hiányzott az EOF adat.

*** Nullreszponderek: azok a betegek, akiknél a peginterferon alfa-2b és ribavirin-kezeléssel a 12. kezelési hétre a HCV-RNS kevesebb, mint 2 log₁₀-et csökkent.

**** Részleges reszponderek: azok a betegek, akik egy korábbi, legalább 12-hetes peginterferon alfa-2b és ribavirin kezeléssel nem érték el a tartós virológiai választ, de a 12. hétre a HCV-RNS ≥ 2 log₁₀-et csökkent, és kimutatható HCV-RNS-ük volt a kezelés befejezésekor (EOT).

† Relapszók: azok a betegek, akik egy korábbi, legalább 12-hetes peginterferon alfa-2b és ribavirin-kezeléssel nem érték el a tartós virológiai választ, de a kezelés végén nem volt kimutatható HCV-RNS-ük.

§ SVRdefiniója: nem kimutatható¹ plazma HCV-RNS a 24. követési héten (FW). Ha a 24. követési hét után rendelkezésre álltak egyéb HCV-RNS értékek, akkor a 24. követési hétutáni időszakban nyert utolsó, rendelkezésre álló értéket használták az elemzéshez. Amennyiben a 24. követési héten vagy azt követően nem volt ilyen eredmény, akkor a 12. követési héten nyert értékkel végezték el az elemzést.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy három évig tartó, Victrelis alapú kezelési sémával SVR-t elért vizsgálati alanyokon végzett követéses vizsgálat kimutatta, hogy a betegek több mint 99%-ánál (693/696) megmaradt az SVR (nem történt relapsus) a rendelkezésre álló követési időszak alatt (az időtartam középértéke 3,4 év).

Az IL28B feltáró farmakogenomikai analízise a Victrelis fázis III vizsgálatában

Az interferon-lambda-3-at kódoló gén közelében lévő génvariáns (*IL28B* rs12979860, a C-nek T-re történő változása) jó előrejelzője a peginterferon alfa-2bre/ribavirinre adott válasznak. Az *IL28B* rs12979860-at 1048 egyénből 653-nál (62%) genotipizálták a SPRINT-2-ben (korábban nem kezelték) és 394-ből 259 egyénnél (66%) a RESPOND-2-ben (korábbi kezelésre nem gyógyultak) [a klinikai vizsgálatok leírását lásd 5.1 pont]. Ennek az alcsoportnak a retrospektív analízisét óvatosan kell értelmezni a kis betegszám és az alvizsgálati populációnak a teljes vizsgálati populációhoz viszonyított, lehetséges különbségei miatt.

A kettős kombinációs terápia Victrelis-szel történő kiegészítésének hozzáadott értéke a C/C betegeknél attól függ, hogy milyen az SVR elérésének valószínűsége a csak kettős kombinációs terápiával. A terápia-naiv, hármas kombinációs kezelésben részesülő, C/C betegek 89%-ában a 8. kezelési hétre kimutathatóság határa alá csökkent a HCV-RNS szintjük, és alkalmasak voltak rövidebb ideig tartó terápiára, szemben a terápia naiv, nem C/C betegek 52%-ával.

¹ A klinikai vizsgálatokban a plazmában lévő HCV-RNS-szintet Roche COBAS Taqman assay-vel mérték, 9,3 NE/ml-es kimutathatósági határértékkel és 25 NE/ml-es mennyiség-meghatározási határértékkel.

10. táblázat

Tartós virológiai válasz (SVR) arányok az *IL28B* rs12979860 genotípus szerint

Klinikai vizsgálat	<i>IL28B</i> rs12979860 Genotípus	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (korábban nem kezelt egyének)	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 (korábbi kezelésre nem reagáló betegek)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

*Lásd 5.1 pont: az egyes kezelési karok klinikai vizsgálatainak leírása

Jelenleg vizsgálat tárgyát képezi az, hogy az aktuális kezelésre adott korai virológiai válasz és/vagy az *IL28B* genotípus szerint megbízhatóan azonosíthatóak-e azok a betegek, akiknél nem valószínű, hogy jelentős terápiás haszonnal (magasabb SVR arányok vagy rövidebb kezelési időtartam) járna a kettős kombinációs kezelés kiegészítése boceprevir-kezeléssel.

A ribavirin dóziscsökkentés alkalmazásának és az erythropoetin adásának összehasonlítása az anaemia kezelésében, korábban nem kezelt betegek esetén

Egy randomizált, párhuzamos-karos, nyílt vizsgálatot (P06086) végeztek az anaemia kezelése két stratégiájának (az erythropoetin adásának és a ribavirin dózis csökkentésének) összehasonlítása érdekében, 687, korábban nem kezelt, 1-es genotípusú CHC fertőzésben szenvedő beteggel, - közülük 60 volt cirrhotikus beteg -, akik a napi háromszor 800 mg Victrelis és a PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/hét subcutan adva és testsúlyhoz illesztett ribavirin (600 – 1400 mg) szájon át alkalmazva, két részre osztva, naponta kétszer] kombinációs kezelés során anaemiássá váltak.

Amennyiben a szérumban a haemoglobin koncentráció $\leq 8,5$ g/dl értékig tovább csökkent, a betegeket további, anaemia elleni kezelésben részesíthették, beleértve az erythropoetin adását és a ribavirin adagjának csökkentését.

A tartós virológiai válasz (SVR) aránya a ribavirin dóziscsökkentésre, illetve az erythropoetinre randomizált betegeknél hasonló volt.

11. táblázat

A tartós virológiai válasz (SVR)* és a relapszus[†] arány összehasonlítása ribavirin dóziscsökkentés alkalmazása és erythropoetin adása esetén, korábban nem kezelt betegek anaemiájának kezelésekor

	Ribavirin dóziscsökkentés alkalmazására randomizált betegek (N=249)	Erythropoetin alkalmazásra randomizált betegek (N = 251)
SVR [‡] % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Relapszus % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

* A teljes analízis halmazba (Full Analysis Set) beletartozott minden olyan beteg, aki anaemiássá vált (szérum haemoglobin-szint a kezelés ideje alatt megközelítőleg ≤ 10 g/dl), és akit vagy a ribavirin dóziscsökkentésre vagy az erythropoetinre randomizáltak (N = 500). A randomizált betegek átlagos életkora 49 év volt. A betegek rassz szerinti eloszlása a következő volt: 77% fehér, 19% felébörű, 4% egyéb rasszba tartozó. A betegek nemek szerinti eloszlása: 37% férfi és 63% nő volt.

[†] A relapszus-ráta azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelés befejezésekor (EOI) nem volt kimutatható HCV-RNS, illetve azoké, akiknek a kontrollvizsgálatok végén (EOF) kimutatható HCV-RNS-ük volt azok közül a betegek közül, akiknél a kezelés befejezésekor ez nem volt detektálható, és az EOF adatuk nem hiányzott.

[‡] SVRdefiniója: nem kimutatható¹ plazma HCV-RNS a 24. követési héten (FW). Ha a 24. követési hét után rendelkezésre álltak egyéb HCV-RNS értékek, akkor a 24. követési hét utáni időszakban nyert utolsó, rendelkezésre álló értéket használták az elemzéshez. Amennyiben a 24. követési héten vagy azt követően nem volt ilyen érték, akkor a 12. követési héten nyert értékkel végezték el az elemzést. Az SVR arányok (a „hiányzó=sikertelen” megközelítést alkalmazva) közel azonosak voltak a táblázat értékeivel: a ribavirin dóziscsökkentésre randomizált betegek: 69,9% (174/249); az erythropoetinre randomizált betegek: 68,5% (172/251).

Hetvenhét betegnél alkalmaztak ≥ 5 lépéses ribavirin dóziscsökkentést az anaemia kezelésére. E betegek legtöbbjénél (n = 54) a legalacsonyabb ribavirin adag, melyet legalább 14 napon keresztül kaptak, ≥ 600 mg volt naponta. Korlátozott számú beteg (n = 12) kapott napi ≤ 200 mg ribavirint legalább 14 napig.

Az anaemia miatt történt kezelésmegszakítás aránya 2% (5/249) volt a ribavirin dóziscsökkentésre randomizált betegeknél, és 2% (6/251) volt azoknál, akiket erythropoetin-kezelésre randomizáltak. A transfúzió aránya 4% (10/249) volt a ribavirin dóziscsökkentésre randomizált betegeknél, és 2% (5/251) volt azoknál, akiket erythropoetin-kezelésre randomizáltak.

Az erythropoesist serkentő szerek adása a thromboemboliás szövődmények, köztük a thromboemboliás események, például a tüdőembólia, az akut myocardialis infarctus, a stroke és a mélyvénás thrombosis megnövekedett kockázatával járt.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Victreksis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően krónikus vírusos hepatitis C-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A boceprevir szájon át történő alkalmazását követő felszívódásának medián T_{max} -a 2 óra volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú AUC, C_{max} és C_{min} a dózissal arányosnál kisebb mértékben növekedett,

¹ A klinikai vizsgálatokban a plazmában lévő HCV-RNS-szintet Roche COBAS Taqman assay-vel mérték, 9,3 NE/ml-es kimutathatósági határértékkel és 25 NE/ml-es mennyiség-meghatározási határértékkel.

és az egyes expozíciók 800 mg és 1200 mg mellett alapjában véve átfedésben voltak, ami a magasabb dózis esetén a felszívódás csökkenésére utal. Az akkumuláció minimális, és a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg 1 napos, napi háromszori adagolás után kialakul.

Egészséges alanyoknál, akik a naponta háromszor 800 mg-on kívül mást nem kaptak, a boceprevir gyógyszer-expozíciót 6147 ng•óra/ml-es AUC(τ) 1913 ng/ml-es C_{max} és 90 ng/ml-es C_{min} jellemezte. Az egészséges alanyoknál és a HCV-fertőzött betegeknél kapott farmakokinetikai eredmények hasonlóak voltak.

A Victrelis abszolút biohasznosulását nem vizsgálták.

A táplálék hatása a felszívódásra

A Victrelis-t étkezés közben kell bevenni. A táplálék a naponta háromszor 800 mg-os dózis mellett az éhomi állapothoz képest akár 60%-kal növeli a boceprevir expozícióját, ha azt étkezés közben adják. A boceprevir biohasznosulása független az étel típusától (pl. magas zsírtartalmú, illetve alacsony zsírtartalmú) vagy attól, hogy 5 perccel étkezés előtt, étkezés közben vagy közvetlenül az étkezés befejezése után veszik be.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a boceprevir átlagos látszólagos megoszlási térfogata (V_d/F) kb. 772 liter. Egy 800 mg-os Victrelis dózis egyszeri adását követően a humán plazmafehérje-kötődés megközelítőleg 75%. A boceprevir alkalmazására két diasztereomer, megközelítőleg egyenlő arányú keverékének formájában kerül sor, melyek a plazmában gyorsan átalakulnak egymásba. Dinamikus egyensúlyi állapotban a két diasztereomer expozíciós aránya 2:1, a túlsúlyban lévő diasztereomer a farmakológiailag aktív.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a boceprevir metabolizmusa elsődlegesen az aldo-ketoreduktáz (AKR) mediálta útvonalon zajlik, és keton-redukált metabolitok keletkeznek, amelyek a HCV-vel szemben inaktívak. A ^{14}C -boceprevir egyetlen, 800 mg-os dózisának per os adását követően a leggyakoribb keringő metabolit a keton-redukált metabolitok diasztereomer keveréke volt, melynek átlagos expozíciója kb. 4-szer nagyobb volt, mint a bocepreviré. A boceprevir kisebb mértékben, de a CYP3A4/5 által mediált oxidatív metabolizmuson is keresztül megy.

Elimináció

A boceprevir egy kb. 3,4 órás átlagos plazma felezési idővel ($t_{1/2}$) eliminálódik. A boceprevir átlagos teljestest clearance-je megközelítőleg 161 l/óra. A ^{14}C -boceprevir egyetlen, 800 mg-os dózisának per os adását követően a dózis kb. 79%-a választódott ki a székletben és 9%-a a vizeletben, és a beadott szénizotóp sorrendben 8%-a, illetve 3%-a eliminálódott boceprevir formájában a székletben, illetve a vizeletben. Az adatok azt mutatják, hogy a boceprevir elsődlegesen a máj útján eliminálódik.

Különleges betegcsoportok

Beszűkült májműködés

Egy különböző mértékű (enyhe, közepesen súlyos és súlyos), stabil, krónikus májkárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek klinikailag jelentős eltérését, és a dózis módosítása nem javasolt. A Victrelis előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos további információért lásd a 4.4 pontot.

Beszűkült veseműködés

A végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő és egészséges alanyok összehasonlításakor nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek klinikailag jelentős eltérését. A boceprevir nem távolítható el

dialízissel. Ezeknél a betegeknél, de semmilyen mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél sem szükséges a dózis módosítása.

Nem

Felnőtt betegeknél nem észleltek a nemmel összefüggő farmakokinetikai különbségeket a fázis III vizsgálatokban.

Rassz

A Victrelis populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a rassznak nincs nyilvánvaló hatása az expozícióra.

Életkor

A Victrelis populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy az életkornak nincs nyilvánvaló hatása az expozícióra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egy, kutya Purkinje rostokon végzett, *in vitro* vizsgálatban a boceprevir fordított frekvenciafüggő hatással megnyújtotta az akciós potenciál időtartamát, melynek klinikai jelentősége továbbra is bizonytalan.

Ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban a boceprevir heredegenerációt okozott patkányokban alacsonyabb szisztémás expozíció mellett, mint az, ami a humán terápiás dózis mellett emberekben kialakul. Ez egerekben és majmokban nem figyelhető meg.

A boceprevir nem volt genotoxikus az *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálatssorozatokban, köztük a bakteriális mutagenitási, a humán perifériás vérben lévő lymphocytákon végzett és az egér mikronukleusz vizsgálatokban.

A két évig tartó karcinogenitási vizsgálatokban nem figyeltek meg karcinogenitást, de megemelkedett a hepatocelluláris adenomák incidenciája egerekben, mely nem volt statisztikailag szignifikáns, az emberekben kialakuló, ajánlott terápiás dózist követő szisztémás expozíció 5,7-szeresénél. Karcinómákat és adenomákat patkányokban nem figyeltek meg. A hepatocelluláris tumorok enzimindukció miatt alakulnak ki, így emberekre nézve nincs jelentőségük.

Boceprevirből/gyógyszerből származó anyag került be a szoptató patkányok tejébe. A szoptatott humán csecsemők boceprevir expozíciója kevesebb, mint a dózis 1%-a.

A boceprevir az ajánlott terápiás dózis mellett kialakuló humán expozíció 1,2-szeresénél reverzibilis, a termékenységre és a korai foetális fejlődésre gyakorolt hatásokat indukált nőstény patkányokban. A hím patkányokban is csökkent termékenységet figyeltek meg, valószínűleg a heredegeneráció következményeként (egerekben vagy majmokban nem figyeltek meg heredegenerációt). Az anyára nézve toxikus dózisszintek mellett a boceprevir embrionális és teratogén hatásoktól mentes volt patkányokban és nyulakban.

Fiatal patkányokon nyert adatok azt sugallják, hogy a boceprevir farmakokinetikai profilja más, mint a felnőtt patkányoknál, valószínűleg néhány metabolikus útvonal fejletlensége miatt. Klinikai gyermekgyógyászati expozíciós adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom:

Nátrium-lauril-szulfát
Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Hidegduzzadó keményítő
Magnézium-sztearát

Kapszula héj:

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

Vörös jelölőfesték, melynek tartalma:

Sellak
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerész általi tárolás:

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A beteg általi tárolás:

- A lejárató idő végéig hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
- VAGY
- Hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 30°C-on a lejárató idő végéig, 3 hónapot meg nem haladó ideig tárolható. Ezt követően a gyógyszert meg kell semmisíteni.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A tetsző poli(klór-trifluor-etilén)/PVC/alumínium buborécsomagolás bliszterfészként 4 kemény kapszulát tartalmaz. Minden bliszterfészket hővel lezárt letéphető fólia fed, levelenként 3 bliszterfészket tartalmaz.

Csomagolási méretek: 84 kemény kapszulát tartalmazó kartondoboz és 336 kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (4 doboz × 84).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. június 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan orvos, aki ajánlatosan Victrelis-t fog rendelni vagy alkalmazni, a forgalmazás megkezdésekor megkapja az egészségügyi információs csomagot, mely a következőket tartalmazza:

- orvosoknak szóló képzési anyag
- alkalmazási előírás (teljes terjedelem)
- betegtájékoztató

Az orvosoknak szóló képzési anyagnak a következő fontos elemeket mindenképp tartalmaznia kell:

- Részletes tájékoztatást a Victrelis alkalmazásával összefüggő haematológiai rendellenességek (nevezetesen az anaemia) veszélyéről, beleértve a haematológiai rendellenességek tényszerű

leírását a gyakoriság és az előfordulás jelentkezésének időpontja tekintetében, továbbá az ezzel járó klinikai tüneteket.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz Blue box-szal

1. A GYÓGYSZER NEVE

Victrelis 200 mg kemény kapszula
boceprevir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg boceprevir kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 336 (4 doboz × 84) kemény kapszula
84 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)



Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
Ne nyomja át a buborékcsoomagoláson.
Étellel vegye be.
Naponta 3-szor: reggel, délután és este vegye be.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A gyógyszerész általi tárolás:

Hűtőszekrényben tárolandó.

A beteg általi tárolás:

- A lejáratí idő végéig hűtőszekrényben tárolandó.

VAGY

- Hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 30°C-on a lejáratí idő végéig, 3 hónapot meg nem haladó ideig tárolható.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítése, a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/704/001	336 kemény kapszula
EU/1/11/704/002	84 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TETEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Victrelis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Belső doboz – Blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Victrelis 200 mg kemény kapszula
boceprevir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg boceprevir kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS FÜNDIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)



Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyomja keresztül a buborékcsomagoláson.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

- A lejárati idő végéig hűtőszekrényben tárolandó.
VAGY
- Hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 30°C-on a lejárati idő végéig, 3 hónapot meg nem haladó ideig tárolható.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/704/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Victrélis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vitrelix 200 mg kemény kapszula
boceprevir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



Itt nyissa fel

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Victrelis 200 mg kemény kapszula boceprevir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Victrelis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Victrelis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Victrelis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Victrelis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Victrelis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Victrelis

A Victrelis hatóanyaga a boceprevir, amely úgy segít harcolni a hepatitisz C fertőzés ellen, hogy megállítja a vírus szaporodását. A Victrelis-t mindig két másik gyógyszerrel együtt kell szedni. Ezeket peginterferon alfának és ribavirinnek hívják. A Victrelis-t nem szabad önmagában szedni.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Victrelis

A Victrelis-t a peginterferon alfával és a ribavirinnel kombinációban az idült, C vírus okozta fertőző májgyulladás, a hepatitisz C fertőzés (HCV fertőzésnek is nevezik) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

A Victrelis-t alkalmazhatják olyan felnőttek, akiket még nem kezeltek HCV fertőzés miatt, vagy akik korábban „interferonoknak” és „pegilált interferonoknak” nevezett gyógyszert kaptak.

Hogyan hat a Victrelis

A Victrelis gátolja a vírus azonnali szaporodását, és ezáltal hozzájárul a szervezetében levő hepatitisz C vírus mennyiségének csökkentéséhez.

2. Tudnivalók a Victrelis szedése előtt

Ne szedje a Victrelis-t peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban, ha:

- **allergiás** a boceprevirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **terhes,**
- „autoimmun hepatitisznek” nevezett betegsége van,
- bepidült, pimozidot, lurazidont, szájon át szedett midazolámot, szájon át szedett triazolámot, szimvasztatint, lovasztatint, alfuzozint, szilodozint, „ergot” típusú gyógyszereket (mint pl. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin vagy metil-ergonovin), lumefantrint, halofantrint, kvetiapint vagy tirozin-kináz inhibitorokat szed.

Ne szedje a Victrelis-t, ha a fentiek közül bármelyik is igaz Önre. Ha nem biztos benne, a Victrelis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a „Ne szedje” részt a peginterferon alfa és a ribavirin betegtájékoztatójában is, mielőtt elkezdi szedni a Victrelis-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Victrelis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- valaha vérképzőszervi betegsége, például **vérszegénysége** volt (amikor nincs elegendő egészséges vörösvértestje, melyek az oxigént szállítják a testében),
- valaha vérképzőszervi betegsége, például neutropéniája (bizonyos fehérvérsejtek hiánya) volt. A neutropénia befolyásolja a szervezet fertőzések leküzdéséhez szükséges képességét.
- valaha vérképzőszervi betegsége, például pánцитopéniája (együttesen előforduló alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám) volt,
- Ön jelenleg hepatitisz B vírus okozta fertőzésben szenved vagy korábban szenvedett, mivel lehet, hogy kezelőorvosa fokozottabban akarja ellenőrizni Önt,
- májelégtelenségben szenved,
- a hepatitisz C-n kívül egyéb súlyos **máj**betegsége van,
- **HIV** (emberi immunhiányt okozó vírus) fertőzése van, vagy valaha bármilyen probléma volt az immunrendszerével,
- Ön szervátültetésen esett át,
- az 1-es genotípusú fertőzéstől eltérő hepatitisz C fertőzése van,
- Önt korábban sikertelenül kezelték HCV proteáz inhibitorral,
- Önnek vagy bármely családtagjának szívritmuszavara van, főként ha a „QT megnyúlásnak” nevezett állapot áll fenn,
- alacsony vérének a káliumszintje (hipokalémia).

Ha a fentiek közül bármelyik is igaz Önre (vagy nem biztos ezt illetően), a Victrelis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Victrelis-t ribavirinnel és peginterferon alfával együtt alkalmazva súlyos allergiás reakciókat jelentettek. További információért kérjük, olvassa el a „Lehetséges mellékhatások” c. részt.

Vizsgálatok

Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatra küldi majd. Számos ok miatt végeznek ilyen vérvizsgálatokat:

- hogy kezelőorvosa megtudja, hat-e Önre a kezelés,
- hogy kezelőorvosának segítsen eldönteni, meddig kell Önt Victrelis-szel kezelni,
- mellékhatások felmérése céljából.

Egyéb gyógyszerek és a Victrelis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beleértendők a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövény-készítmények is.

Különösen akkor ne alkalmazza a Victrelis-t, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- alfuzozin és szilodozin – a prosztata-nagyobbodás tüneteinek kezelésére alkalmazzák,
- bepridil – szívbetegség gyógyítására alkalmazzák,
- pimozid vagy lurazidon – pszichés megbetegedésekben alkalmazzák,
- szájon át szedett midazolám vagy szájon át szedett triazolám – szájon át szedett nyugtató,
- sztatinok – szimvasztatin vagy lovasztatin,
- „ergot” típusú gyógyszerek, például a dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin vagy metil-ergonovin – migrén vagy klaszter típusú fejfájásra használatosak,
- lumefantrin és halofantrin – maláriaellenes gyógyszerek,
- kvetiapin – a skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depresszív zavar kezelésére alkalmazzák,
- tirozin-kináz inhibitorok – daganatellenes gyógyszerekként használatosak.

Ha a fentiek közül bármelyik gyógyszert szedi, ne szedje a Victrelis-t. Ha nem biztos ezt illetően, a Victrelis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Akkor is beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel, ha az alábbiakat szedi:

- fogamzásgátló gyógyszerek - drospirenon,
- CYP3A4 enzim működését serkentő gyógyszerek (például antibiotikumok - rifampicin, és véralvadásgátló gyógyszerek - karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin),
- szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek – amiodaron, kinidin,
- kórokozók által okozott fertőzések kezelésére szolgáló (mikrobaellenes) gyógyszerek – pentamidin,
- egyes neuroleptikumok,
- gombaellenes gyógyszerek - ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol,
- HIV nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló – efavirenz, etravirin,
- HIV proteáz-gátlók – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir,
- intravénás nyugtatók – benzodiazepinek (pl. alprazolám, midazolám, triazolám),
- immunszuppresszánsok – takrolimusz, szirolimusz, ciklosporin,
- bizonyos sztatínok - atorvasztatin vagy pravasztatin,
- metadon,
- hormonpótló kezelés – ösztrogén alapú gyógyszerek,
- a vérnyomás csökkentésére szolgáló gyógyszerek (pl. amlodipin, diklazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nizzoldipin, verapamil),
- megnagyobbodott prosztata tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszer – doxozozin és tamzulozin,
- warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin antagonistáknak nevezett gyógyszerek, amelyeket a vér hígítására alkalmaznak. A kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

Terhesség és szoptatás

A terhességet a Victrelis ribavirinnel történő együtadása miatt kerülni kell. A ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született magzatra. Ezért Önnek és partnerének is **kiemelt figyelmet** kell fordítania a védekezésre, amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön ribavirint szedő, fogamzóképes korú **nő**:
terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**:
óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Ez csökkenti annak a lehetőségét, hogy a ribavirin a nő szervezetében maradjon. Amennyiben nőpartnere nem terhes, de fogamzóképes, az Ön kezelése alatt, valamint a kezelés befejezését követő 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

Lehetséges, hogy a boceprevir kiválasztódik a humán anyatejbe. Ha Ön szoptat, kezelőorvosa a szoptatás vagy a szoptatás alatti Victrelis szedés abbahagyását tanácsolja majd Önnek.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a ribavirin és a peginterferon alfa betegtájékoztatójában is a „Terhesség és szoptatás” c. pontot, mielőtt elkezdi a Victrelis-t alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Victrelis nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor, a Victrelis, a peginterferon alfa és a ribavirin kombinációja miatt fáradtnak érezheti magát, elájulhat, úgy érezheti, hogy szédül, ingadozhat a vérnyomása, zavartnak érezheti magát vagy

homályos lehet a látása. Ha ez előfordul, ne vezessen gépjárművet, és ne használjon szerszámokat vagy kezeljen gépeket.

A Victrelis laktózt tartalmaz

A Victrelis laktózt (egy cukorfajta) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy nem tűr, illetve nem tud megemészteni bizonyos cukrokat (cukorintoleranciája van bizonyos cukrokkal szemben), mint például a Lapp-laktáz hiány, glükóz-galaktóz felszívódási zavar esetén, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Victrelis-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A Victrelis ajánlott adagja: 4 kapszula naponta 3 alkalommal (összesen 12 kapszula naponta). A kapszulákat reggel, délután és este főétkezéssel vagy néhány falat étellel kell bevenni. Súlyosan veszélyeztetheti a kezelése sikerét, ha a Victrelis-t étkezés nélkül veszi be.

Hogyan kell szedni a Victrelis-t

- Húzza le a fóliát, hogy ki tudja venni a kapszulát – ne nyomja át a kapszulát a buborékcsoomagoláson, mivel ez a kapszula töréséhez vezethet.
- Szájon át vegye be a gyógyszert.
- Ezt a gyógyszert főétkezéssel vagy néhány falat étellel kell bevenni.
- A Victrelis-t mindig peginterferon alfával és ribavirinrel kombinációban kell szedni.
- E gyógyszerek alkalmazási időtartama az Ön válaszreakciójától és a kezelési tervtől függ majd.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin betegtájékoztatóiban a „Lehetséges mellékhatások” c. pontot, mielőtt elkezdi szedni a Victrelis-t.

Ha az előírtnál több Victrelis-t vett be

Ha az előírtnál több Victrelis-t vett be, beszéljen kezelőorvosával, vagy azonnal menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette bevenni a Victrelis-t

- Ha elfelejtette bevenni az adagját és még több, mint 2 óra van a következő adag bevételéig, vegye be étellel a kihagyott adagot. A kapszulák bevételét a megszokott módon folytassa.
- Azonban ha kevesebb, mint 2 óra van a következő adag bevételéig, ne vegye be a kihagyott adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mit tegyen, beszéljen kezelőorvosával.

Ha idő előtt abbahagyja a Victrelis szedését

Ne hagyja abba a Victrelis szedését, amíg kezelőorvosa erre nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mert a kezelése hatástalan lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezzel a gyógyszerrel a következő mellékhatások jelentkezhetnek:

Amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, hagyja abba a Victrelis szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, mert lehetséges, hogy sürgős orvosi kezelésre van szüksége:

- nehézlégzés, vagy nyelési nehézség, sípoló légzés, csalánkiütés, viszketés, az arc, a szem, a száj, a nyelv vagy a torok feldagadása – ezek allergiás reakció tünetei.

Az egyéb mellékhatások közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

Általános: fejfájás; hidegrázás, láz; hányinger, influenzaszerű tünetek, szédülés; energiahiány; alvási képtelenség; étvágytalanság, fogyás; légszomj

Száj, orr vagy torok: köhögés; szájszárazság; ízérzékszavar

Bőr és haj: bőrszárazság, viszketés, kiütés; hajhullás vagy a haj elvékonyodása

Ízületek és izmok: szokatlan gyengeség; fájdalmas, duzzadt ízületek; nem testmozgás okozta izomfájdalom

Gyomor és belek: hasmenés; hányás

Pszichiátriai kórképek: szorongás; kifejezett szomorúság vagy értéktelenség érzése (depresszió); ingerlékenység, feszültség és nyughatatlanság

Vér: alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), a vörösvértestek számának csökkenése – tünetei közé tartozhat a fáradtság, fejfájás, fizikai megterheléskor jelentkező légszomj; alacsony neutrofilejtszám (neutropénia), alacsony fehérvérsejtszám – tünetei közé tartozhatnak a szokásosnál gyakrabban előforduló fertőzések - beleértve a lázat, erős hidegrázást, torokfájást, illetve szájüregi fekélyeket

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Általános: remegés; ájulás; nehézlégzés, szomjúság; alvászavar, lüktető fejfájás; általános rossz közérzet; forgó jellegű szédülés

Szem vagy fül: szemszárazság; fülcsengés; látászavar

Száj, orr vagy torok: szájüregi fájdalom, fogfájás; nyelési fájdalom; orrvérzés, orrdugulás; a szagok érzékelésének megváltozása; fájdalmas és kiemelkedő területek a szájüregben; erős szomjúság szájszárazsággal, illetve bőrszárazsággal; a pajzsmirigy, a nyak, illetve a gége feldagadása; a pajzsmirigy alulműködése; sebek és duzzanatok a szájüregben, égő érzés a nyelven; nyomás vagy teltségérzés az orrban, az orrcák területén és a szem mögött - időnként lüktető fájdalommal, lázzal illetve orrdugulással (szinuszitisz)

Bőr és haj: ajakherpesz, a bőr bizsergése, illetve zsibbadása; a tapintásérzés csökkenése; bőrkiütés, foltos bőrkiütés, a bőr kivörösödése; vörös, kiemelkedő bőrkiütés időnként gennyel telt hólyagokkal; forró, érzékeny és kivörösödött bőr, olykor lázzal és hidegrázással; fokozott verejtékezés; vastag vörös folttal járó bőrbetegség – gyakran ezüstös színű hámlással

Ízületek és izmok: izomgörcsök; fáradtságérzés, izomgyengeség, fázás; hátfájdalom, nyakfájdalom, kar- és lábfej

Gyomor és belek: hasi és jobb bordaív alatti vagy hátfájdalom; gyomorégés, émelygés; felfúvódás, böfögés

Végbélnyílás: bélgázosság; aranyeres csomók; székrekedés (konstipáció)

Húgyúti: a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés

Szexuális: csökkent szexuális késztetés; merevedési zavar, illetve a merevedés fenntartásának zavara

Pszichiátriai kórképek: hangulatváltozások, izgatottság; emlékezetkiesés, összpontosítási nehézség

Mellkas: nehézlégzés; kellemetlen érzés a mellkasban, mellkasi fájdalom; mellkasi szorító érzés nehézlégzéssel vagy sípoló légzéssel

Szív vagy vérkeringés: gyors vagy szabálytalan szívverés; magas vagy alacsony vérnyomás

Vér: a vérlemezkek számának csökkenése – tünetei közé tartozhat többek között a fokozott vérzékenység vagy a véraláfutások szokottnál gyakoribb kialakulása; magas vércukorszint (glükóz) a vérben; magas trigliceridszint a vérben; magas húgysavszint a vérben; együttesen előforduló alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám (pánцитопénia); a neutrofilejtszám súlyos csökkenése (agranulocitózis)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Általános: szédülés, ízületi gyulladás; fokozott vérzékenységi hajlam; nyirokcsomó duzzanat a nyakon, a hónaljban, illetve a lágyék területén; erős égő, illetve szűrő fájdalom; fokozott fény-, hang-, tapintás-, ízérzékenység; cukorbetegség

Szem vagy fül: kivörösödött szem; szemfájdalom; sükettség; hallászavar; szemhéj körüli duzzanat; fokozott könnyezés; váladékcsgorgás a fülből, illetve a szemből; szokatlan érzés a szem körül, vörös foltok a szemfehérjén; a szemfehérjék vagy a bőr besárgulása

Száj, orr vagy torok: rekedtség, torok-, illetve szájszárazság; fájdalmas vagy vérző fogíny; érzékeny fogak vagy fogfájás; megduzzadt, elszíneződött vagy sebes nyelv; hólyagképződés a nyelvnel; erős nyelési fájdalom; a tüdőkhöz közeli mellkasi fájdalom; mély lélegzetvételre súlyosbodó mellkasi fájdalom; megállíthatatlan nyálfolyás; a pajzsmirigy túlműködése

Bőr és haj: csalánkiütés; nyílt seb; a melegítő-képesség csökkenése; kifejezett arcpír; sápadt arc; besárgult bőr; napfény okozta kiütés; sebgyógyulási zavar

Lábak vagy kezek, illetve alsó végtagok vagy karok: fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy szúró érzés; vénás vérrög; hideg kar vagy láb; az ízületek fájdalmas gyulladása, leggyakrabban a lábfejen (köszvény)

Gyomor és belek: alhasi fájdalom, hasnyálmirigy-gyulladás

Húgyúti: vizelés közben jelentkező fájdalom, égő érzés vagy nehezen induló vizelet, több alkalommal történő éjszakai vizeletürítés

Végbél vagy végbélnyílás: végbélviszketés, székrekedés vagy a széklet színének megváltozása, gyakoribb székletürítés, vérzés a végbélnyílásból

Szexuális: a havi vérzés kimaradása, erős vagy tartós havi vérzés; méhvérzés (pl. szabálytalan, vagy a normálisnál rövidebb időközönként jelentkező, 7 napnál tovább tartó vagy fokozott mennyiségű vérzés, a menopauzában levő nőknél: 6 hónappal - egy évvel a menstruációs ciklus elmaradása után jelentkező vérzés)

Pszichiátriai kórképek: düh, ellenséges magatartás vagy viselkedés, fenyegető viselkedés, szerhasználati problémák, magatartászavar; zavartság, öngyilkossági gondolatok, hirtelen kialakuló, erős félelem vagy rettegés; üldözöttség érzése, problémamegoldási zavarok

Izmok: csontfájdalmak; helyi vagy a test egészére terjedő fájdalom

Mellkas: tüdőgyulladás

Szív vagy vérkeringés: szabálytalan vagy gyors szívverés, a szív rossz vérkeringése okozta szívbetegség

Vér: alacsony káliumszint a vérben; magas kalciumszint a vérben

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érthet)

Általános: nehézlégzés és nyelési nehézség; a pajzsmirigy daganata, vérmérgezés, különböző szervekben kialakuló duzzanatok, csomók, fokozódó izombénuláshoz vezető betegség, az agy betegsége – tünetei közé tartozhat a fejfájás és láz, a test egy részének lebénulása, a nyakizmok merevsége vagy a fényérzékenység

Szem vagy fül: fülfájás

Bőr és haj: a bőr kivörösödése; baktériumok okozta bőrfertőzés

Gyomor és belek: emésztési zavar, vérhányás; hányás, hasmenés, és erős fájdalom a has jobb felső részén

Szexuális: a hímivarsejtek számának csökkenése

Pszichiátriai kórképek: hangulatváltozás; úgy érzi, mintha az élete darabokra hullott volna; olyan dolgok látása, érzése vagy hallása, amelyek nincsenek ott (hallucinációk); öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, kifejezett boldogság (mánia), majd mély szomorúság vagy értelmetlenség érzése

Mellkas: laposan fekvéskor kialakuló légszomj, súlyos tüdőfertőzés, mint például a tüdőgyulladás, éles mellkasi fájdalom, ami légzéskor fokozódik, a szegycsont mögött jelentkező fájdalom, ami a nyakba vagy a vállakba tud sugározni

Szív vagy vérkeringés: szívroham; légzésleállás; vérrög a lábban vagy a karban; csökkent véráramlás az agy egyes részein (pl. szédülés, kettős látás vagy gyengeség a test mindkét oldalán)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Bőr és haj: Súlyos bőrkiütés, melyet láz, kimerültség, az arc vagy a nyirokmirigyek duzzanata, az eozinofilok (egyik fehérvérsejt típus) számának növekedése, a májon, a veséken vagy a tüdőn jelentkező hatás (a reakciót DRESS-nek nevezik) kísérhet; súlyos bőrreakció, beleértve a bőr felhólyagosodását vagy lehámlását (Stevens-Johnson-szindrómának nevezett reakció)

Vese: vesekárosodás (általában visszafordítható a kezelés befejezése után)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Victrelis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszerész általi tárolás:

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A beteg általi tárolás:

- A lejárati idő végéig hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
- VAGY
- Hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 30°C-on a lejárati idő végéig, 3 hónapot meg nem haladó ideig tárolható. Ezt követően a gyógyszert meg kell semmisíteni.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Victrelis?

- A készítmény hatóanyaga a boceprevir. Minden kemény kapszula 200 mg boceprevirt tartalmaz.
- Egyéb összetevők a nátrium-lauril-szulfát, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, hidegen duzzadó keményítő, magnézium-sztearát, sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172), titán-dioxid (E171), zselatin és sellak.

Milyen a Victrelis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A kemény kapszula teteje sárgásbarna, rajta vörös tintával nyomott „MSD” logóval, testük törtfehér, rajta vörös tintával nyomtatva „314” szerepel.

12 kemény kapszulát tartalmazó, felnyitható buboréksomagolás (3×4 kapszula levelenként).

Csomagolási méretek: 84 kemény kapszulát tartalmazó doboz és 336 kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (4 doboz × 84).

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 86 00
msd_info@merck.com

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.