

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Victrelis 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg bocepreviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kapsulėje yra 56 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kiekviena kapsulė sudaryta iš gelsvai rudo, matinio kapsulės dangtelio, ant kurio raudonu rašalu atspausdintas „MSD“ logotipas, ir balkšvo, matinio kapsulės korpuso, ant kurio raudonu rašalu atspausdintas kodas „314“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Victrelis kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu yra skirtas gydyti lėtiniu hepatitu C (LHC), kurį sukėlė 1-ojo genotipo hepatito C viruso (HCV) infekcija, sergančius suaugusius pacientus, kurių kompensuota kepenų liga anksčiau nebuvo gydyta arba ankstesnis jos gydymas buvo nesėkmingas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Victrelis pradėti ir tęsti gali tikrai lėtinio hepatito C gydymo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Victrelis privaloma skirti kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Prieš pradėdant gydymą Victrelis būtina perskaityti peginterferono alfa ir ribavirino (PR) preparato charakteristikų santraukas.

Rekomenduojama Victrelis dozė yra po 800 mg tris kartus per parą, vartojama per burną kartu su maistu (valgant ar lengvai užkandžiauojant). Victrelis didžiausia paros dozė yra 2 400 mg. Vartojimas nevalgius metu galėtų būti susijęs su grynuoju veiksmingumo sumažėjimu dėl suboptimalios ekspozicijos.

Kepenų ciroze nesergantys pacientai, kurie anksčiau negydyti arba kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas

Toliau išdėstytos dozavimo rekomendacijos kai kuriems pogrupiams skiriasi nuo dozavimo, kuris buvo tirtas III fazės klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė

Kepenų ciroze nesergančių pacientų, kurie anksčiau negydyti arba kuriems ankstesnis gydymas interferonu ir ribavirinu buvo nesėkmingas, gydymo trukmė, nustatyta vadovaujantis atsaku paremto gydymo (angl. RGT) rekomendacijomis

	ĮVERTINIMAS* (HCV RNR tyrimai†)		Veiksmas
	8-ąją gydymo savaitę	24-ąją gydymo savaitę	
Anksčiau negydyti pacientai	Neaptinkamas	Neaptinkamas	<p><i>Gydymo trukmė – 28-ios savaitės.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paskirkite gydymą 4 savaites peginterferonu alfa ir ribavirinu, o po to 2. Gydykite visais trimis vaistiniais preparatais (peginterferonu alfa ir ribavirinu (PR) + Victrelis) iki 28-osios gydymo savaitės pabaigos.
	Aptinkamas	Neaptinkamas	<p><i>Gydymo trukmė - 48-ios savaitės.‡</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paskirkite gydymą 4 savaites peginterferonu alfa ir ribavirinu, o po to 2. Gydykite visais trimis vaistiniais preparatais (PR + Victrelis) iki 36-osios gydymo savaitės pabaigos ir po to 3. Gydykite peginterferonu alfa ir ribavirinu iki 48-osios gydymo savaitės pabaigos ir užbaikite.
Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas	Neaptinkamas	Neaptinkamas	<p><i>Gydymo trukmė - 48-ios savaitės.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paskirkite gydymą 4 savaites peginterferonu alfa ir ribavirinu, o po to 2. Gydykite visais trimis vaistiniais preparatais (PR + Victrelis) iki 36-osios gydymo savaitės pabaigos ir po to 3. Gydykite peginterferonu alfa ir ribavirinu iki 48-osios gydymo savaitės pabaigos ir užbaikite.
	Aptinkamas	Neaptinkamas	
<p>* Gydymo nutraukimo taisyklės Jeigu 8-ąją gydymo savaitę pacientui nustatomas hepatito C viruso ribonukleino rūgšties (HCV RNR) kiekis yra 1000 TV/ml ar daugiau, tuomet gydymą trimis vaistiniais preparatais nutraukite. Jeigu 12-ąją gydymo savaitę pacientui nustatomas HCV RNR kiekis yra 100 TV/ml ar daugiau, tuomet gydymą trimis vaistiniais preparatais nutraukite. Jeigu 24-ąją gydymo savaitę pacientui patvirtinamas aptinkamas HCV RNR, tuomet gydymą trimis vaistiniais preparatais nutraukite.</p> <p>† Klinikinių tyrimų metu HCV RNR kiekis plazmoje buvo tiriamas Roche COBAS Taqman 2.0 metodu, kurio aptikimo riba yra 9,3 TV/ml, o kiekybinio nustatymo riba – 25 TV/ml.</p> <p>‡ Ši gydymo schema buvo tirta tik su anksčiau nesėkmingai gydytais ir vėlai reagavusiais į gydymą pacientais (žr. 5.1 skyrių).</p>			

Visi kepenų ciroze sergantys pacientai ir nereagavę į gydymą pacientai

- Rekomenduojama gydymo trukmė yra 48 savaitės: 4 savaites vartoti peginterferoną alfa ir ribaviriną, po to 44 savaites vartoti tris vaistinius preparatus – Victrelis, peginterferoną alfa ir ribaviriną (visiems pacientams žiūrėkite 1 lentelėje pateiktą gydymo nutraukimo taisyklę).
 - o Po pirmųjų 4 savaitžių gydymo dviem vaistiniais preparatais paskirta terapija trimis vaistiniais preparatais turi būti ne trumpesnė kaip 32 savaitės. Atsižvelgiant į padidėjusį

nepageidaujamų reiškinių (ypač anemijos) pavojų vartojant Victrelis, jei pacientas gydymo netoleruoja, reikėtų apsvarstyti ir galbūt gydymą tęsti tik dviem vaistiniais preparatais (vietoje trijų) paskutines 12 viso gydymo savaitių (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Daugiau informacijos apie Victrelis skyrimą pažengusia kepenų liga sergantiems pacientams rasite 4.4 skyriuje.

Prastai į gydymą interferonu reagavę pacientai

Skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais prastai į gydymą interferonu reagavusiems pacientams (apibrėžimas: 4-ąją gydymo savaitę HCV RNR kiekis yra sumažėjęs mažiau kaip per 1 log₁₀) kiekvieną konkretų atvejį reikia apsvarstyti individualiai, kadangi tikimybė pasiekti tvarų virusologinį atsaką (TVA), taikant terapiją trimis vaistiniais preparatais, šiems pacientams yra mažesnė (žr. 5.1 skyrių).

Praleidus dozę

Jei pacientas pamiršo laiku išgerti dozę, o iki kitos dozės vartojimo laiko liko mažiau kaip 2 valandos, pamirštąją dozę reikia praleisti.

Jei pacientas pamiršo laiku išgerti dozę, o iki kitos dozės vartojimo laiko dar yra daugiau kaip 2 valandos, jis turi valgydamas išgerti pamirštąją dozę ir toliau kapsules vartoti kaip įpratęs.

Dozės mažinimas

Victrelis dozės mažinti nerekomenduojama.

Jei pacientui pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, galimai susijusi su peginterferono alfa ir (arba) ribavirino vartojimu, peginterferono alfa ir (arba) ribavirino dozę reikia sumažinti. Daugiau informacijos apie tai, kaip sumažinti peginterferono alfa ir (arba) ribavirino dozę arba jų vartojimą nutraukti, rasite peginterferono alfa ir ribavirino preparato charakteristikų santraukose. Neturint peginterferono alfa arba ribavirino, Victrelis skirti draugauti.

Gydymo nutraukimo taisyklės

Rekomenduojama nutraukti visų tų pacientų gydymą, kuriems: 1) 8-ąją gydymo savaitę nustatomas HCV RNR kiekis yra 1000 TV/ml ar daugiau; arba 2) 12-ąją gydymo savaitę nustatomas HCV RNR kiekis yra 100 TV/ml ar daugiau; arba 3) 24-ąją gydymo savaitę yra patvirtinamas aptinkamas HCV RNR kiekis.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Bocepreviro klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nepakankamas 65 metų ir vyresnių tiriamųjų skaičius, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas į gydymą skyrėsi nuo jaunesnių tiriamųjų. Kita klinikinė patirtimi vyresnių ir jaunesnių pacientų atsako į gydymą skirtumų nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų sutrikimas

Pacientams, kuriems yra bet kokio laipsnio inkstų sutrikimas, Victrelis dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas, Victrelis dozės koreguoti nereikia. Bocpreviras netirtas su pacientais, kuriems buvo dekompensuota kepenų cirozė (žr. 5.2 skyrių). Daugiau informacijos apie Victrelis skyrimą pažengusia kepenų liga sergantiems pacientams rasite 4.4 skyriuje.

Vaikų populiacija

Victrelis saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar nėra nustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Norint paimti kietąją kapsulę, foliją nuo lizdinės plokštelės reikia atplėšti. Victrelis reikia išgerti valgio metu (valgant ar lengvai užkandžiauojant).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Autoimuniniu hepatitu sergantiems pacientams.
- Kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A4/5 ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais, tokiais kaip geriamasis midazolamas ar triazolamas, bepridilis, pimozidas, lurazidonas, lumefantrinas, halofantrinas, tirozinkinazės inhibitoriai, simvastatinas, lovas atamas, kvetiapienas, alfuzozinas, silodozinas ir skalsių dariniai (dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas) (žr. 4.5 skyrių).
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

Daugiau informacijos rasite peginterferono alfa ir ribavirino preparato charakteristikų santraukose.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Anemija

4-ąją gydymo peginterferonu alfa ir ribavirinu savaitę buvo pastebėta anemijos pradžia. Peginterferono alfa ir ribavirino derinio papildymas bocepreviru yra susijęs su papildomu hemoglobino koncentracijos serume sumažėjimu 8-ąją gydymo savaitę maždaug 10 g/l, lyginant su standartiniu gydymu (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu laikotarpio nuo gydymo pradžios iki momento, kai nustatomas mažesnis nei 10 g/dl hemoglobino kiekis, medianos gydant Victrelis, peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu bei gydant peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu buvo panašios (atitinkamai, 71 diena (svyravo nuo 15 iki 337 dienų) ir 71 diena (svyravo nuo 8 iki 337 dienų)). Visų kraujo ląstelių skaičių (diferencijuojant leukocitų skaičius) reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, 2-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 12-ąją gydymo savaitėmis ir vėliau kitais laiko momentais, kai tai kliniškai reikalinga. Jeigu hemoglobino kiekis serume tampa mažesnis kaip 100 g/l (arba < 6,2 mmol/l), gali prireikti gydyti anemiją (žr. 4.8 skyrių).

Ribavirino dozės mažinimas yra tikamiausia gydymo metu staiga atsiradusios anemijos gydymo strategija (žr. 5.1 skyrių). Kaip reikia mažinti ribavirino dozę ir (arba) jo vartojimą nutraukti, žiūrėkite ribavirino preparato charakteristikų santraukoje. Jeigu gydymą ribavirinu reikia nutraukti visam laikui, tai gydymą peginterferonu alfa ir Victrelis taip pat būtina nutraukti.

Klinikiniame tyrime kurio metu ribavirino dozės mažinimas buvo palygintas su eritropoezę skatinančių vaistinių preparatų vartojimu gydant staiga atsiradusią anemiją, eritropoezę skatinančių vaistinių preparatų vartojimas buvo susijęs su padidėjusiu tromboembolinių reiškinų pavojumi (žr. 5.1 skyrių).

Neutropenija

Gydymą peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu papildžius bocepreviru, padažnėjo neutropenija ir 3-4-ojo laipsnio neutropenija, lyginant su gydymu tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu (žr. 4.8 skyrių).

Sunkių ar gyvybei pavojingų infekcijų dažnis bocepreviro pogrupiuose turėjo tendenciją būti didesnis, nei kontroliniame pogrupyje. Visų kraujo ląstelių skaičių (diferencijuojant leukocitų skaičius) reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, 2-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 12-ąją gydymo savaitėmis ir vėliau kitais laiko momentais, kai tai kliniškai reikalinga. Sumažėjus neutrofilų skaičiui gali prireikti sumažinti peginterferono alfa dozę arba gydymą juo visai nutraukti. Jeigu gydymą peginterferonu alfa būtina nutraukti visam laikui, tai gydymą Victrelis ir ribavirinu taip pat reikia nutraukti. Rekomenduojama infekcijas vertinti ir gydyti nedelsiant.

Derinio su peginterferonu alfa-2a ir derinio su peginterferonu alfa-2b palyginimas

Bocepreviro vartojant kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu neutropenijos (įskaitant 4-ojo laipsnio neutropeniją) ir infekcijų dažnis yra didesnis nei bocepreviro vartojant kartu su peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu.

Žiūrėkite peginterferono alfa preparato charakteristikų santrauką.

Pancitopenija

Victrelis kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu gydytiems pacientams buvo stebėta pancitopenijos atvejų. Pilnas kraujo tyrimas (diferencijuojant baltąsias kraujo ląsteles) turi būti atliekamas prieš pradedant gydymą bei 2-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 12-ąją gydymo savaitėmis, o kitais laiko momentais turi būti atliekamas atsižvelgiant į klinikinę būklę.

Padidėjęs jautrumas

Gydant Victrelis, peginterferono alfa ir ribavirino deriniu yra pastebėta sunkių, ūminų padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., dilgėlinė, angioedema). Pasireiškus tokiai reakcijai, sudėtinį gydymą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Pažengusia kepenų liga sergantys pacientai

Victrelis, kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, saugumas ir veikningumas, gydant dekompensuota kepenų ciroze sergančius pacientus, netirta.

Kontraindikacijos, kurioms esant dekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams peginterferono alfa skirti draudžiama, žiūrėkite peginterferono alfa preparato charakteristikų santraukoje.

Nustatyta, kad hipoalbuminemija ir mažas trombocitų skaičius, taip pat kaip sunkios infekcijos, yra sunkias kepenų ligos komplikacijas pranašaujantys požymiai.

Pacientams, kurių kraujyje prieš pradedant gydymą trombocitų yra mažiau kaip 100 000/mm³ ir (arba) serume albumino yra mažiau nei < 25 g/l ir (arba) yra koagulopatijos požymių (Tarptautinis normalizuotas santykis (angl. INR) > 1,7), Victrelis kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu skirti nerekomenduojama. Jeigu gydymas pradedamas, turi būti užtikrinta labai atidi infekcijos požymių ar kepenų veiklos pablogėjimo stebėseną.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra drospirenono

Drospirenono turintys vaistinius preparatus vartojančias pacientes, kurioms yra hiperkalemiją predisponuojančios būklės, arba kalį tausojančių diuretikų vartojančius pacientus gydyti reikia atsargiai. Reikėtų paskirti kitokius kontraceptikus (žr. 4.5 skyrių).

Monoetapija HCV proteazėmis

Preniantis klinikinių tyrimų rezultatais, dėl didelės padidėjusio atsparumo tikimybės, netaikant sudėtinės terapijos nuo HCV infekcijos, vien tik Victrelis gydyti negalima (žr. 5.1 skyrių).

Kokį poveikį gydymas Victrelis turės vėliau paskirtų HCV proteazių inhibitorių veiklumui, įskaitant kartotinį gydymą Victrelis, nėra žinoma.

Laboratoriniai tyrimai

Laboratorinio ištyrimo prieš pradedant gydymą, gydymo metu ir baigus gydymą, įskaitant hematologinius, biocheminius (įskaitant kepenų veiklos tyrimus) ir nėštumo tyrimus, rekomendacijas rasite peginterferono alfa ir ribavirino preparato charakteristikų santraukose.

HCV RNR lygmuo turi būti stebimas 8-ąją, 12-ąją ir 24-ąją gydymo savaitėmis bei kitais laiko momentais, kai tai kliniškai indikuotina.

Pilną kraujo tyrimą (diferencijuojant baltuosius kraujo kūnelius) reikia atlikti prieš pradėdant gydymą bei 2-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 12-ąją gydymo savaitėmis, ir, atsižvelgiant į klinikinę būklę, kitu metu.

Pacientai, koinfekuoti ŽIV

Bocepreviro, peginterferono alfa ir ribavirino derinys buvo vertintas iš viso 98 pacientams (64 iš jų vartojo bocepreviro), užsikrėtusiems žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) ir 1-ojo genotipo HCV kartu, bei anksčiau negydytiems dėl lėtinės HCV infekcijos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Vaistų tarpusavio sąveikos su antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais duomenys yra pateikti 4.5 skyriuje.

Pacientai, koinfekuoti HBV

Victrelis vieno ar derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu saugumas ir veiksmingumas gydant 1-ojo genotipo hepatito C viruso sukeltą lėtinį hepatitą su pacientais, užsikrėtusiems hepatito B virusu (HBV) ir HCV, nebuvo tirtas.

Gauta pranešimų apie HBV reaktyvacijos atvejus (kai kurie iš jų baigėsi mirtimi) gydant tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistiniais preparatais be peginterferono alfa ir ribavirino arba tokią gydymą baigus. Be to, gauta pranešimų apie HBV reaktyvacijos atvejus interferonu gydytiems pacientams, kurie buvo užsikrėtę hepatitų B ir C virusais kartu (daugiau informacijos apie HBV reaktyvaciją interferonu gydomiems pacientams, užsikrėtusiems HBV ir HCV kartu, žr. peginterferono alfa Preparato charakteristikų santraukoje). Visus pacientus, prieš pradėdant gydyti, reikia ištirti dėl HBV. Pacientams, užsikrėtusiems HBV ir HCV kartu, kyla HBV reaktyvacijos rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių metodikų.

Pacientai, kuriems yra persodinti organai

Victrelis vieno ar derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu saugumas ir veiksmingumas gydant 1-ojo genotipo hepatito C viruso sukeltą lėtinį hepatitą su pacientais, kuriems buvo persodintos kepenys ar kiti organai, nebuvo tirtas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems lėtinį hepatitą sukėlė kiti, nei 1-asis, HCV genotipai

Victrelis vieno ar kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu saugumas ir veiksmingumas gydant kitų, nei 1-asis, HCV genotipų sukeltą lėtinį hepatitą C nebuvo nustatytas.

Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas HCV proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas

Victrelis vieno ar kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu saugumas ir veiksmingumas gydant 1-ojo genotipo HCV infekcijos sukeltą lėtinį hepatitą C pacientams, kuriems ankstesnis gydymas Victrelis ar kitais HCV proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas, nebuvo tirtas.

Skirtūs CYP3A4 induktoriai

Victrelis kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu) skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Alfa-1 adrenoreceptorių antagonistai

Victrelis kartu su alfuzosinu ar silodosinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Victrelis vartoti kartu su doksazosinu ar tamsulozinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Proaritminiai poveikiai

Turimi duomenys (žr. 5.3 skyrių) rodo, kad pacientams, kuriems yra QT pailgėjimo pavojus (ilgas įgimtas QT intervalas, hipokalemija), vaistinių preparatų skirti reikia atsargiai.

Pacientai, turintys retų paveldimų sutrikimų

Victrelis sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Victrelis stipriai slopina CYP3A4/5. Kartu su Victrelis skiriant vaistinius preparatus, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A4/5, gali padidėti jų ekspozicija, kuri galėtų sustiprinti ar pailginti jų terapinį poveikį ar nepageidaujamas reakcijas (žr. 2 lentelę). Kitų CYP450 sistemos fermentų Victrelis neslopina ir nesužadina.

Įrodyta, kad bocepreviras *in vitro* yra P glikoproteino (P-gp) ir atsparumo krūtinės vėžiui baltymo (angl. *blood cancer resistant protein (BCRP)*) substratas. Yra galimybė, kad šių pernešėjų inhibitoriai padidins bocepreviro koncentraciją, tačiau šių sąveikų klinikinė reikšmė nėra žinoma. Klinikiniai sąveikos su digoksinu tyrimai įrodė, kad *in vivo* bocepreviras yra silpnas P-gp inhibitorius, ekspoziciją digoksinu padidinantis 19 %. Yra tikėtinas P-gp ištekėjimo transporto substratų, tokių kaip digoksinas ar dabigatranas, koncentracijos plazmoje padidėjimas (žr. 2 lentelę).

Dalį Victrelis metabolizuoja CYP3A4/5. Victrelis vartojant kartu su vaistiniais preparatais, sužadinančiais ar slopinančiais CYP3A4/5, vaistinio preparato Victrelis ekspozicija gali padidėti arba sumažėti (žr. 4.4 skyrių).

Victrelis kartu su peginterferono alfa ir ribavirino deriniu draudžiama skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A4/5, ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais, tokiais kaip geriamieji midazolamas ir triazolamas, bepridilis, pimozidas, lurazidonas, lumefantrinas, halofantrinas, tirozinkinazės inhibitoriai, simvastatinas, lovastatinas, kveiapinas, alfuzozinas, silodozinas ir skalsių dariniai (dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas) (žr. 4.3 skyrių).

Boceprevirą daugiausia metabolizuoja aldoketo reduktazė (AKR). Su AKR inhibitoriais diflunisaliu ir ibuprofenu atliktų vaistų sąveikos tyrimų metu bocepreviro ekspozicija kliniškai reikšmingai nepadidėjo. Victrelis kartu su AKR inhibitoriais vartoti galima.

Victrelis vartojant kartu su rifampicinu ar prieštraukuliniais vaistiniais preparatais (tokiais kaip fenitoinas, fenobarbitalis ar karbamazepinas) gali reikšmingai sumažėti ekspozicija bocepreviru plazmoje. Duomenų nėra, todėl boceprevirą kartu su šiais vaistiniais preparatais skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Victrelis, vartojimas kartu su doksazosinu ar tamsulozinu, gali padidinti šių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. Bocepreviro kartu su šiais vaistiniais preparatais skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Atsargiai Victrelis reikia skirti ir kartu su vaistiniais preparatais, žinomai ilginančiais QT intervalą, tokiais kaip amjodaronas, chinidinas, metadonas, pentamidinas ar kai kurie neuroleptikai.

Kadangi, gydant Victrelis, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, vitamino K antagonistais gydomiems pacientams rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenis.

2 lentelėje yra pateiktos dozavimo rekomendacijos atsižvelgiant į vaistų sąveiką su Victrelis. Šios rekomendacijos yra pagrįstos arba vaistų sąveikos tyrimais (pažymėta *), arba numanomomis

sąveikomis dėl tikėtino sąveikos dydžio ir sunkių nepageidaujamų reakcijų galimybės arba veiksmingumo netekimo.

Kiekvieno farmakokinetikos parametro dažnio vidurkio įverčio pokyčio krypties ir dydžio pavaizdavimui yra pasitelkti procentinis pokytis ir rodyklės (↑ = padidėjimas, ↓ = sumažėjimas, ↔ = pokyčių nėra).

2 lentelė
Farmakokinetinės sąveikos duomenys

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
<i>ANALGETIKAI</i>		
<i>Narkotiniai analgetikai / Priklausomybei nuo opioidų gydyti</i>		
Buprenorfinas/Naloksonas* (buprenorfino/naloksono 8/2 – 24/6 mg per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	buprenorfino AUC ↑ 19 % buprenorfino C _{max} ↑ 18 % buprenorfino C _{min} ↑ 31 % naloksono AUC ↑ 33 % naloksono C _{max} ↑ 9 % (CYP3A slopinimas)	Buprenorfino, naloksono ar Victrelis dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientus reikia stebėti ar reaguos su buprenorfino vartojimu susijusio opiatų toksinio poveikio požymių.
Metadonas* (metadono 20-150 mg per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	<i>R</i> -metadono AUC ↓ 15 % <i>R</i> -metadono C _{max} ↓ 10 % <i>R</i> -metadono C _{min} ↓ 19 % <i>S</i> -metadono AUC ↓ 22 % <i>S</i> -metadono C _{max} ↓ 17 % <i>S</i> -metadono C _{min} ↓ 26 %	Norint užtikrinti metadono klinikinį poveikį, pradedančiam vartoti Victrelis ar jo vartojimą nutraukiančiam pacientui individualiai gali prireikti papildomai patikslinti metadono dozę.
<i>ANTIARITMIKAI</i>		
Digoksinas* (digoksino 0,25 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	digoksino AUC ↑ 19 % digoksino C _{max} ↑ 18 % (poveikis P-gp transportui žarnyne)	Digoksino ar Victrelis dozės keisti nerekomenduojama. Digoksinu gydomus pacientus reikia atitinkamai stebėti.
<i>ANTIDEPRESANTAI</i>		
Escitalopramas* (escitalopramo 10 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 9 % bocepreviro C _{max} ↑ 2 % escitalopramo AUC ↓ 21 % escitalopramo C _{max} ↓ 19 %	Vartojant kartu su Victrelis ekspozicija escitalopramu šiek tiek sumažėjo. Tikimasi, kad escitalopramo dozės keisti nereikia, tačiau gali prireikti ją patikslinti pagal klinikinį poveikį.
<i>ANTIINFEKCINIAI</i>		
<i>Priešgrybeliniai</i>		
Ketokonazolas* (ketokonazolas po 400 mg du kartus per parą + Victrelis vienkartinė 400 mg dozė)	bocepreviro AUC ↑ 131 % bocepreviro C _{max} ↑ 41 % bocepreviro C _{min} N/D (CYP3A slopinimas ir (arba) P-gp slopinimas)	Bocepreviro ir ketokonazolo ar azolų grupės priešgrybelinio vaistinio preparato (itrakonazolo, pozakonazolo, vorikonazolo) derinį skirti reikia atsargiai.
Itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	Sąveika netirta	
<i>Antiretrovirusiniai</i>		
<i>ŽIV Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
Tenofoviras (tenofoviro 300 mg vieną kartą per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↑ 8 %** bocepreviro C _{max} ↑ 5 % bocepreviro C _{min} ↑ 8 % tenofoviro AUC ↑ 5 % tenofoviro C _{max} ↑ 32 %	Victrelis ar tenofoviro dozės koreguoti nereikia.
<i>ŽIV Ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirezas* (efavireno 600 mg vieną kartą per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 19 %** bocepreviro C _{max} ↓ 8 % bocepreviro C _{min} ↓ 44 % efavireno AUC ↑ 20 % efavireno C _{max} ↑ 11 % (CYP3A indukcija – poveikis boceprevirui)	Mažiausia Victrelis koncentracija plazmoje sumažėjo vartojus jį kartu su efavirenu. Ši stebėta mažiausios Victrelis koncentracijos sumažėjimo klinikinė baigtis tiesiogiai nebuvo įvertinta.
Etravirinas* (etravirino po 200 mg kas 12 valandų + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↑ 10 % bocepreviro C _{max} ↑ 10 % bocepreviro C _{min} ↓ 12 % etravirino AUC ↓ 23 % etravirino C _{max} ↓ 24 % etravirino C _{min} ↓ 29 %	Etravirino farmakokinetikos parametrų ir bocepreviro C _{min} sumažėjimo taikant sudėtinį gydymą ŽIV antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais klinikinė svarba, kurią taip pat veikia etravirino ir (arba) bocepreviro farmakokinetika, tiesiogiai nėra įvertinta. Rekomenduojama sustiprinti klinikinę ir laboratorinę ŽIV ir HCV supresijos stebėseną.
Rilpivirinas* (rilpivirino po 25 mg kas 24 valandas + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 6 %** bocepreviro C _{max} ↓ 2 % bocepreviro C _{8h} ↑ 4 % rilpivirino AUC ↑ 39 % rilpivirino C _{max} ↑ 15 % rilpivirino C _{min} ↑ 51 % (CYP3A slopinimas - poveikis rilpivirinui)	Victrelis ar rilpivirino dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
<i>ŽIV proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
Atazanaviras ir ritonaviras* (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg vieną kartą per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 5 % bocepreviro C _{max} ↓ 7 % bocepreviro C _{min} ↓ 18 % atazanaviro AUC ↓ 35 % atazanaviro C _{max} ↓ 25 % atazanaviro C _{min} ↓ 49 % ritonaviro AUC ↓ 36 % ritonaviro C _{max} ↓ 27 % ritonaviro C _{min} ↓ 45 %	Kartu skiriant atazanaviro / ritonaviro su bocepreviru, sumažėjo atazanaviro ekspozicija ir todėl gali sumažėti jo veiksmingumas ir ŽIV infekcijos kontroliavimas. Jei manoma, kad šių vaistų vartoti kartu būtina, jų skyrimą kartu reikėtų apsvarstyti kiekvienu atveju atskirai tiems pacientams, kurių kraujyje yra sumažėjęs ŽIV kiekis ir kuriems nustatytas jokių įtariamų atsparumų gydymui nepasižymintis ŽIV etapas. Taip pat būtina atlikti sėbėti klinikinę paciento būklę ir dažniau atlikti laboratorinius tyrimus ŽIV supresijai nustatyti.
Darunaviras ir ritonaviras* (darunaviro po 600 mg ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 32 % bocepreviro C _{max} ↓ 25 % bocepreviro C _{min} ↓ 35 % darunaviro AUC ↓ 44 % darunaviro C _{max} ↓ 36 % darunaviro C _{min} ↓ 59 % ritonaviro AUC ↓ 27 % ritonaviro C _{max} ↓ 13 % ritonaviro C _{min} ↓ 45 %	Darunaviro ir ritonaviro skirti kartu su Victrelis nerekomenduojama.
Lopinaviras ir ritonaviras* (lopinaviro po 400 mg ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 45 % bocepreviro C _{max} ↓ 50 % bocepreviro C _{min} ↓ 57 % lopinaviro AUC ↓ 34 % lopinaviro C _{max} ↓ 30 % lopinaviro C _{min} ↓ 43 % ritonaviro AUC ↓ 22 % ritonaviro C _{max} ↓ 12 % ritonaviro C _{min} ↓ 42 %	Lopinaviro ir ritonaviro skirti kartu su Victrelis nerekomenduojama.
Ritonaviras* (ritonaviro 100 mg vieną kartą per parą + Victrelis po 400 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 19 % bocepreviro C _{max} ↓ 27 % bocepreviro C _{min} ↑ 4 % (CYP3A slopinimas)	Bocepreviro skiriant su vienu ritonaviru, bocepreviro koncentracija sumažėja.

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
<i>Integrazės inhibitoriai</i>		
Raltegraviras* (raltegraviro 400 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą) (raltegraviro po 400 mg kas 12 valandų + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	raltegraviro AUC ↑ 4 %*** raltegraviro C _{max} ↑ 11 % raltegraviro C _{12h} ↓ 25 % bocepreviro AUC ↓ 2 % bocepreviro C _{max} ↓ 4 % bocepreviro C _{8h} ↓ 26 %	Raltegraviro ar Victrelis dozės koreguoti nerekomenduojama. Vis dėlto, kadangi bocepreviro C _{8h} sumažėjimo klinikinė reikšmė nėra nustatyta, rekomenduojama sustiprinti HCV slopinimo klinikinę ir laboratorinę stebėseną.
<i>CCR5 receptorių antagonistai</i>		
Maravirokas* (maraviroko po 150 mg du kartus per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	maraviroko AUC _{12h} ↑ 202 % maraviroko C _{max} ↑ 233 % maraviroko C _{12h} ↑ 178 % (CYP3A slopinimas – poveikis maravirokui)	Nėra tikėtina, kad pasivysus kartu vartoti maraviroko pakeistų bocepreviro koncentracija (remiantis bocepreviro eliminacijos keliu). Maravirokas po 150 mg du kartus per parą, kai skiriamas kartu su bocepreviru.
<i>ANTIPSICHOTIKAI</i>		
Kvetiapinas	Sąveika netirta (CYP3A slopinimas – kvetiapino poveikis)	Victrelis vartojant kartu su kvetiapinu gali padidėti kvetiapino koncentracija plazmoje, dėl ko gali padidėti kvetiapino toksinis poveikis, įskaitant komą. Kvetiapiną skirti kartu su Victrelis draudžiamą (žr. 4.3 skyrių)
<i>KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI</i>		
Kalcio kanalų blokatoriai, tokie kaip amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, nifedipinas, verapamilis	Sąveika netirta (CYP3A slopinimas)	Vartojamų kartu su Victrelis kalcio kanalų blokatorių koncentracija plazmoje gali padidėti. Rekomenduojama skirti atsargiai ir pacientus kliniškai stebėti.
<i>KORTIKOSTEROIDAI</i>		
Prednizonas* (prednizono 40 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	prednizono AUC ↑ 22 % prednizono C _{max} ↓ 1 % prednizolono AUC ↑ 37 % prednizolono C _{max} ↑ 16 %	Skiriant kartu su Victrelis dozės keisti nereikia. Prednizoną ir Victrelis vartojančius pacientus reikia atitinkamai stebėti.

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
<i>HMG KoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</i>		
Atorvastatinas* (atorvastatino 40 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 5 % bocepreviro C _{max} ↑ 4 % atorvastatino AUC ↑ 130 % atorvastatino C _{max} ↑ 166 % (CYP3A ir OATPB1 slopinimas)	Vartojant kartu su Victrelis ekspozicija atorvastatinu padidėjo. Kai šiuos vaistus vartoti kartu yra būtina, reikėtų gydymą pradėti įmanomai mažiausia atorvastatino doze, ją didinti, bet neviršijant 20 mg paros dozės, kol bus pasiektas norimas klinikinis poveikis, bei stebėti saugumą. Naujai vartojančius atorvastatino pacientus pradėję gydyti Victrelis, derinio vartojimo metu neviršykite 20 mg atorvastatino dozės per parą.
Pravastatinas* (pravastatino 40 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 6 % bocepreviro C _{max} ↓ 7 % pravastatino AUC ↑ 63 % pravastatino C _{max} ↑ 49 % (OATPB1 slopinimas)	Pravastatiną vartojant kartu su Victrelis ekspozicija pravastatinu padidėjo. Victrelis vartojantiems pacientams galima paskirti rekomenduojamą pravastatino dozę. Būtina užtikrinti kruopščią klinikinę stebėseną
<i>IMUNOSUPRESANTAI</i>		
Ciklosporinas* (ciklosporino 100 mg vienkartinė dozė + Victrelis 800 mg vienkartinė dozė) (ciklosporino 100 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą kartotinės dozės)	bocepreviro AUC ↑ 16 % bocepreviro C _{max} ↓ 8 % ciklosporino AUC ↑ 168 % ciklosporino C _{max} ↑ 101 % (CYP3A slopinimas - poveikis ciklosporinui)	Tikėtina, kad skiriant kartu su Victrelis ciklosporino dozę reikės keisti vadovaujantis kruopščia ciklosporino koncentracijos kraujyje stebėseną, dažnai įvertinant inkstų veiklą bei ciklosporino šalutinius poveikius.
Takrolimuzas* (takrolimuzo 0,5 mg vienkartinė dozė + Victrelis 800 mg vienkartinė dozė) (takrolimuzo 0,5 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą kartotinės dozės)	bocepreviro AUC ↔ bocepreviro C _{max} ↓ 3 % takrolimuzo AUC ↑ 1,610 % takrolimuzo C _{max} ↑ 890 % (CYP3A slopinimas - poveikis takrolimuzui)	Skiriant Victrelis kartu su takrolimuzu būtina reikšmingai sumažinti takrolimuzo dozę ir pailginti dozavimo intervalą, tuo pačiu atidžiai stebint takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir dažnai įvertinant inkstų veiklą bei takrolimuzo šalutinius poveikius.

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
Sirolimuzas* (sirolimuzo 2 mg vienkartinė dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 5 % bocepreviro C _{max} ↓ 6 % sirolimuzo AUC _{0-∞} ↑ 712 % sirolimuzo C _{max} ↑ 384 % (CYP3A slopinimas – poveikis sirolimuzui)	Victrelis vartojant kartu su sirolimuzu būtina reikšmingai sumažinti sirolimuzo dozę ir pailginti intervalus tarp sirolimuzo dozių, taip pat atidžiai stebėti sirolimuzo koncentraciją kraujyje, dažnai įvertinti inkstų veiklą ir su sirolimuzu susijusius šalutinius poveikius.
<i>GERIAMIEJI ANTIKOAGULIANTAI</i>		
Dabigatranas	Sąveika netirta. (poveikis P-gp transportui žarnyne)	Dabigatrano dozės koreguoti nerekomenduojama. Dabigatraną vartojančius pacientus reikia atitinkamai stebėti.
Vitamino K antagonistai	Sąveika netirta.	Gydant visais vitamino K antagonistais, rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl kraujavimo funkcijos pokyčių gydant Victrelis.

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
<i>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</i>		
<p>Drospirenonas ir etinilestradiolis (drospirenono 3 mg vieną kartą per parą + etinilestradiolio 0,02 mg vieną kartą per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)</p>	<p>drospirenono AUC ↑ 99 % drospirenono C_{max} ↑ 57 %</p> <p>etinilestradiolio AUC ↓ 24 % etinilestradiolio C_{max} ↔</p> <p>(drospirenonas slopina CYP3A)</p>	<p>Pacientėms, kurioms yra hiperkalemiją predisponuojančios būklės, arba kalį tausojančius diuretikus vartojančias pacientes gydyti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Tokioms pacientėms reikia paskirti kitokius kontraceptikus.</p>
<p>Noretindronas† ir etinilestradiolis (noretindrono 1 mg vieną kartą per parą + etinilestradiolio 0,035 mg vieną kartą per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)</p>	<p>noretindrono AUC ↓ 4 % noretindrono C_{max} ↓ 17 %</p> <p>etinilestradiolio AUC ↓ 26 % etinilestradiolio C_{max} ↓ 21 %</p>	<p>Victrelis skiriamas kartu su geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir bent 1 mg noretindrono, nėra tikėtina, kad pakistų kontraceptinis veiksmingumas. Ir iš tiesų, progesterono, liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulų stimuliuojančio hormono (FSH) koncentracijos serume parodė, kad vartojant noretindrono 1 mg ir etinilestradiolio 0,035 mg kartu su Victrelis, ovuliacija buvo slopinama (žr. 4.6 skyrių).</p> <p>Geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra mažesnės noretindrono ir etinilestradiolio dozės, ir kitokių farmacinių formų hormoninių kontraceptikų ovuliaciją slopinamasis veiklumas vartojant juos kartu su Victrelis nėra iširtas.</p> <p>Pacientes, kurioms taikoma hormonų pakeičiamoji terapija estrogenais, reikia kliniškai stebėti, ar neatsiras estrogenų trūkumo simptomų</p>

Vaistinių preparatų terapinė paskirtis	Sąveika (veikimo mechanizmas, jei žinomas)	Derinio skyrimo rekomendacijos
<i>PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI</i>		
Omeprazolas* (omeprazolo 40 mg vieną kartą per parą + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	bocepreviro AUC ↓ 8 %** bocepreviro C _{max} ↓ 6 % bocepreviro C _{min} ↑ 17 % omeprazolo AUC ↑ 6 %** omeprazolo C _{max} ↑ 3 % omeprazolo C _{8h} ↑ 12 %	Omeprazolo ar Victrelis dozės koreguoti nerekomenduojama.
<i>RAMINAMIEJI</i>		
Midazolamas* (geriamasis) (vienkartinė 4 mg geriamoji dozė + Victrelis po 800 mg tris kartus per parą)	midazolamo AUC ↑ 430 % midazolamo C _{max} ↑ 177 % (CYP3A slopinimas)	Geriamuosius midazolamą ar triazolamą kartu su Victrelis skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Triazolamas (geriamasis)	Sąveika netirta (CYP3A slopinimas)	
Alprazolamas, midazolamas, triazolamas (vartojami į veną)	Sąveika netirta (CYP3A slopinimas)	Reikia kruopščiai kliniškai stebėti, ar nepasireiškė kvėpavimo slopinimas ir (arba) pailgėjęs slopinimas Victrelis vartojimo kartu su intraveniniais benzodiazepiniais (alprazolamu, midazolamu, triazolamu) metu. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų koreguoti benzodiazepino dozę.
** 0 - 8 valandos *** 0 - 12 valandų † dar vadinamas noretisteronu.		

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Victrelis kartu su ribavirinu ir peginterferonu alfa nėščioms moterims skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Poveikio žiurkių ir triušių vaisių vystymuisi nestebėta (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie Victrelis skyrimą nėščioms moterims nėra.

Peginterferono alfa ir ribavirino deriniu gydomos moterys ar gydomo paciento lytinės partnerės moterys privalo elgtis ypač atsargiai, kad išvengtų nėštumo. Dėl to vaisingos moterys gydymosi metu ir dar 4 mėnesius po gydymo pabaigos privalo naudoti veiksmingas kontraceptines priemones. Pacientai vyrai arba jų vaisingos partnerės moterys privalo naudoti veiksmingas kontraceptines priemones visą gydymosi laikotarpį ir dar 7 mėnesius po gydymo pabaigos.

Daugiau informacijos rasite ribavirino ir peginterferono alfa preparato charakteristikų santraukose.

Žindymas

Bocepreviras ar jo metabolitai patenka į žiurkių patelės pieną (žr. 5.3 skyrių). Ar bocepreviras patenka į žmogaus pieną, nėra žinoma. Pavojaus naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima.

Ar žindymą nutraukti, ar žindyti toliau ir nuo gydymo Victrelis susilaikyti, reikia nuspręsti turint omenyje žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Vaisingumas

Duomenų apie Victrelis poveikį žmonių vaisingumui nėra. Buvo stebėti poveikiai žiurkių vaisingumui ir Sertolio ląstelėms, tačiau jų nebuvo pelėms ir beždžionėms. Klinikiniais duomenimis (spermų tyrimais ir inhibino B (glikoproteinas, kurį gamina Sertolio ląstelės, naudojamas kaip surogatinis sėklidžių veiklos žymuo) kiekio nustatymu) sėklidžių veiklos pakitimo įrodymų negauta. Turimi farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys įrodo bocepreviro ar jo metabolitų poveikį vaisingumui, kaip įrodyta, patelėms yra grįžtamas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymas Victrelis, peginterferono alfa ir ribavirino deriniu gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia pasakyti, kad taip gydant buvo pastebėtas nuovargis, svaigulys, alpimas, kraujospūdžio svyravimai ir miglotas matymas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo pobūdis, atspindintis maždaug 1 500 pacientų, gydytų Victrelis, peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu, yra pagrįstas dviejų klinikinių tyrimų metu su lauktais saugumo duomenimis: vienas buvo atliktas su anksčiau negydytais pacientais, o kitame dalyvavusiems tiriamiesiems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas, (žr. 5.1 skyrių).

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo: nuovargis, anemija (žr. 4.4 skyrių), pykinimas, galvos skausmas ir disgeuzija.

Dažniausia dozės sumažinimo priežastis buvo anemija, kuri Victrelis, peginterferono alfa-2b ir ribavirino derinį vartojusiems tiriamiesiems pasireiškė dažniau nei vien tik peginterferoną alfa-2b ir ribaviriną vartojusiems tiriamiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (žiūrėkite 3 lentelę). Kiekvienoje organų sistemos klasėje nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal dažnį į tokias grupes: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė

Nepageidaujamos reakcijos į Victrelis, peginterferono alfa-2b ir ribavirino derinį, pastebėtos klinikinių tyrimų metu^{† ir ‡}

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Dažnos	Bronchitas*, celiulitas*, herpes simplex, gripas, grybelinė burnos infekcija, sinusitas
Nedažnos	Gastroenteritas*, pneumonija*, stafilokokinė infekcija*, kandidozė, ausies infekcija, grybelinė odos infekcija, nazofaringitas, onichomikozė, faringitas, kvėpavimo takų infekcija, rinitas, odos infekcija, šlapimo takų infekcija
Retos	Epiglotitas*, vidurinės ausies uždegimas, sepsis
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Reti	Skydliaukės navikas (mazgeliai)

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Anemija*, neutropenija*
Dažni	Leukopenija*, trombocitopenija*, pancitopenija, agranulocitozė
Nedažni	Hemoraginė diatezė, limfadenopatija, limfopenija
Reti	Hemolizė
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti	Sarkoidozė*, neūminė porfirija
Endokrininiai sutrikimai	
Dažni	Gūžys, hipotirozė
Nedažni	Hipertirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Sumažėjęs apetitas*
Dažni	Skysčių netekimas*, hiperglikemija*, hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Nedažni	Hipokalemija*, apetito sutrikimas, cukrinis diabetas, podagra, hiperkalcemija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni	Nerimas*, depresija*, nemiga, dirglumas
Dažni	Afektu labilumas, sujaudinimas, lytinio potraukio sutrikimas, nuotaikos pakitimas, miego sutrikimas
Nedažni	Agresija*, mintys apie žmogžudystę*, panikos priepuolis*, paranoja*, piktnaudžiavimas narkotinėmis medžiagomis*, mintys apie savižudybę*, nenormalus elgesys, pyktis, apatija, komiškijos būklė, psichinės būsenos pokyčiai, neramumas
Reti	Bipolinis sutrikimas*, pavykusi savižudybė*, bandymas nusižudyti*, klausos haliucinacijos, regos haliucinacijos, psichinis išsekimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Svaigulys*, galvos skausmas*
Dažni	Hipestezija*, parestezija*, alpimas*, atminties praradimas, dėmesio sutrikimas, atminties pablogėjimas, migrena, parosmija, drebulys, galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)
Nedažni	Periferinė neuropatija*, pažinimo sutrikimas, hiperestezija, letargija, sąmonės praradimas, psichikos sutrikimai, neuralgija, presinkopė
Reti	Galvos smegenų ischemija*, encefalopatija
Akių sutrikimai	
Dažni	Sausos akys, tinklainės eksudatas, miglotas matymas, regėjimo pablogėjimas
Nedažni	Tinklainės ischemija*, retinopatija*, nenormalūs pojūčiai akyse, kraujosruva junginėje, konjunktyvitas, akių skausmas, akių niežulys, akių pabrinkimas, akies voko edema, padidėjęs ašarojimas, akių hiperemija, šviesos baimė
Reti	Regos nervo disko edema
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažni	Spengimas ausyse
Nedažni	Prikurtimas*, nemalonus jutimas ausyje, klausos pablogėjimas
Širdies sutrikimai	
Dažni	Palpitacijos
Nedažni	Tachikardija*, aritmija, širdies ir kraujagyslių sutrikimas
Reti	Ūminis miokardo infarktas*, prieširdžių virpėjimas*, širdies vainikinių arterijų liga*, perikarditas*, perikardo efuzija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Hipotenzija*, hipertenzija
Nedažni	Giliųjų venų trombozė*, kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, išblyškimas, galūnių šalimas
Reti	Venų trombozė

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni	Kosulys*, dusulys*
Dažni	Kraujavimas iš nosies, nosies užgulimas, burnos ir ryklės skausmas, kvėpavimo takų paburkimas, nosies ančių paburkimas, švokštimas
Nedažni	Pleuros skausmas*, plaučių embolija*, gerklės sausumas, disfonija, padidėjusi sekrecija viršutiniuose kvėpavimo takuose, pūslių susidarymas burnoje ir ryklėje
Reti	Pleuros fibrozė*, ortopnėja, kvėpavimo nepakankamumas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Viduriavimas*, pykinimas*, vėmimas*, burnos sausumas, disgeuzija
Dažni	Pilvo skausmas*, viršutinės pilvo dalies skausmas*, vidurių užkietėjimas*, gastroezofaginio reflukso liga*, hemorojus*, nemalonus jutimas pilve, pilvo tempimas, nemalonus jutimas išangėje ir tiesiojoje žarnoje, aftinis stomatitas, cheilitas, dispepsija, vidurių pūtimas, liežuvio skausmas, burnos išopėjimas, burnos skausmas, stomatitas, dantų sutrikimas
Nedažni	Apatinės pilvo dalies skausmas*, gastritas*, pankreatitas*, išangės niežulys, kolitas, disfagija, išmatų spalvos pakitimas, dažnas tuštinimasis, kraujavimas iš dantenu, dantenu skausmas, gingivitas, liežuvio uždegimas, lūpų sausumas, skausmas ryjant, tiesiosios žarnos skausmas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, seilių hipersekrecija, dantu jautrumas, liežuvio spalvos pakitimas, liežuvio išopėjimas
Reti	Kasos nepakankamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
Nedažni	Hiperbilirubinemija
Reti	Cholecistitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Alopecija, sausa oda, niežėjimas, išbėrimas
Dažni	Dermatitas, egzema, eritema, padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, periferinė edema, žvynelinė, eriteminis išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas, odos pažeidimas
Nedažni	Jautrumo sviesai reakcija, odos opa, dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių)
Dažnis nežinomas	Angioedema (žr. 4.4 skyrių), vaistų sukkelto bėrimo kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS) sindromas, Stevens-Johnson sindromas
Skeleto, raumenų ir jungiančiojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Artralgija, mialgija
Dažni	Nugaros skausmas*, galūnių skausmas*, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, sprando skausmas
Nedažni	Krūtinės raumenų ir kaulų skausmas*, artritas, kaulų skausmas, sąnarių patinimas, raumenų ir kaulų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni	Polakiurija
Nedažni	Dizurija, šlapinimasis naktį
Dažnis nežinomas	Inkstų veiklos sutrikimas
Lytinės sistemos ir krūtų sutrikimai	
Dažni	Erekcijos sutrikimas
Nedažni	Amenorėja, menoragija, metroragija
Reti	Aspermija

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Astenija*, šaltkrėtis, nuovargis*, karščiavimas*, į gripą panašus negalavimas
Dažni	Nemalonus jutimas krūtinėje*, krūtinės skausmas*, bendras negalavimas*, kūno temperatūros pokyčio jutimas, gleivinių sausumas, skausmas
Nedažni	Nenormali savijauta, pablogėjęs gijimas, ne širdinės kilmės krūtinės skausmas
Tyrimai	
Labai dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Nedažni	Širdies užesys, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis
Dažnis nežinomas	Glomerulų filtracijos greičio sulėtėjimas
* Apima nepageidaujamas reakcijas, kurios galėjo būti sunkios klinikinio tyrimo tiriamiesiems, kaip jas įvertino tyrėjas.	
† Kadangi Victrelis skiriamas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, žiūrėkite taip pat atitinkamas peginterferono alfa ir ribavirino preparato charakteristikų santraukas.	
‡ Injekcijos vietos reakcijos neįtrauktos, nes Victrelis yra vartojamas per burną.	

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anemija (žr. 4.4 skyrių)

49 % tiriamųjų, gydytų Victrelis, peginterferono alfa-2b ir ribavirinu deriniu, buvo stebėta anemija, lyginant su 29 % tiriamųjų, gydytų vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu. Victrelis buvo susijęs su papildomu, maždaug 10 g/l, hemoglobino koncentracijos sumažėjimu (žr. 4.4 skyrių). Vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, lyginant su buvusiu prieš pradėdant tyrimą, buvo didesnis anksčiau jau gydytiems pacientams, lyginant su anksčiau ne gydytaisiais. Dėl anemijos ar hemolizinės anemijos dozę koreguoti Victrelis, peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu gydytiems pacientams reikėjo du kartus dažniau (26 %) nei vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu gydytiems pacientams (13 %). Klinikinių tyrimų metu tiriamųjų, kuriems anemija buvo valdoma eritropetinu, dalis buvo 43 % (667 iš 1 548) Victrelis vartojusiųjų pogrupiuose, lyginant su 24 % (131 iš 547) tiriamųjų, gydytų vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu. Daugumai anemiškų tiriamųjų eritropoetinas buvo skiriamas, kai hemoglobino kiekis tapdavo 100 g/l (6,2 mmol/l) ar mažesnis. Tiriamųjų, kuriems dėl anemijos buvo atliktas kraujo perpylimas, dalis buvo 3 % Victrelis vartojusiųjų pogrupiuose, lyginant su < 1% tiriamųjų, gydytų vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu.

Neutrofilai (žr. 4.4 skyrių)

Tiriamųjų, kuriems sumažėjo neutrofilų skaičius, dalis buvo didesnė Victrelis vartojusiųjų pogrupiuose, lyginant su vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu gydytais tiriamaisiais. Pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio neutropenija (neutrofilų skaičius < 0,75 x 10⁹/l), pacientų, gydytų bocepreviro ir peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu, pogrupyje (29 %) nei placebo ir peginterferono alfa-2b ir ribavirino derinį (17 %) vartojusių tiriamųjų pogrupyje. Septyniems procentams tiriamųjų, vartojusių Victrelis kartu su peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, neutrofilų skaičius buvo mažesnis nei 0,5 x 10⁹ /l (4-ojo laipsnio neutropenija), lyginant su 4 % tiriamųjų, gydytų vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu.

Apie derinio su peginterferonu alfa-2a vartojimą žiūrėkite 4.4 skyriaus specialiame poskyryje.

Trombocitai

Trombocitų skaičius sumažėjo 3 % tiriamųjų, vartojusių Victrelis kartu su peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, lyginant su 1 % tiriamųjų, gydytų vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu. Abiejuose gydymo pogrupiuose kepenų ciroze sirgusiems pacientams buvo didesnis pavojus, kad pasireikš 3–4-ojo laipsnio trombocitopenija, lyginant su kepenų ciroze nesirgusiais pacientais.

Kiti laboratoriniai radiniai

Gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu papildymas Victrelis buvo susijęs su didesniu šlapimo rūgšties, trigliceridų ir bendrojo cholesterolio kiekio padidėjimo atvejų dažniu, lyginant su gydymu vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu.

ŽIV koinfekuoti pacientai

Victrelis saugumo pobūdis HCV ir ŽIV koinfekuotiems pacientams (n = 64) ir saugumo pobūdis vien tik HCV infekuotiems pacientams iš esmės buvo panašūs.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems savanoriams, 5 dienas vartojusiems 3 600 mg paros dozes, nepageidaujamų simptomų nebuvo. Perdozavus Victrelis specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavus Victrelis reikia taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones, įskaitant gyvybinių požymių ir paciento klinikinės būklės stebėseną.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sisteminiai antivirusiniai vaistai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas: J05AE12.

Veikimo mechanizmas

Bocepreviras yra HCV NS3 proteazės inhibitorius. Bocepreviras kovalentiškai, bet grįžtamai, per (alfa)-ketoamido funkcinę grupę prisijungia prie NS3 proteazės aktyviosios vietos serino (Ser139) ir HCV užkrėstose ląstelėse slopina viruso replikaciją.

Antivirusinis veiklumas ląstelių kultūroje

Bocepreviro antivirusinis veiklumas buvo vertintas biocheminiu lėtai prisijungiančių NS3 proteazės inhibitorių tyrimu bei 1a ir 1b genotipų HCV replikono sistema. 72 valandų ląstelių kultūros tyrimo metu bocepreviro IC₅₀ ir IC₉₀ prieš skirtingus 1b genotipo replikonus vertės buvo, atitinkamai, nuo 200 nM iki 600 nM ir nuo 400 nM iki 900 nM. Pasirodė, kad RNR replikono praradimas visų pirma priklauso nuo apdorojimo trukmės. Apdorojimas 72 valandas esant IC₉₀ sąlygojo RNR replikonų sumažėjimą 1 log₁₀. Ilgesnė ekspozicija lėmė RNR kiekio sumažėjimą 15-ąją parą 2 log. 1a genotipo replikono atveju bocepreviro IC₅₀ ir IC₉₀ vertės buvo, atitinkamai, 900 nM ir 1 400 nM.

Įvairių bocepreviro ir interferono alfa-2b derinių, kurie sąlygojo 90 % RNR replikono supresiją, vertinimai parodė adityvų poveikį, sinergijos ar antagonizmo įrodymų neaptikta.

Atsparumas

Bocepreviro veiksmingumą prieš 1a genotipo HCV replikoną sumažino (nuo 2 iki 6 kartų) šios aminorūgščių pakaitos proteazės NS3 domene: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K ir V158I. Jautrumo boceprevirui sumažėjimą daugiau kaip 10 kartų sąlygojo aminorūgščių pakaitos R155T ir A156S. Viengubos pakaitos V55I ir D168N jautrumo boceprevirui nesumažino. Jautrumą boceprevirui daugiau kaip 10 kartų sumažino šios dvigubos aminorūgščių pakaitos: V55A + I170V, T54S + R155K, R155K + D168N, R155T + D168N bei V36M + R155K.

Bocepreviro veiksmingumą prieš 1b genotipo HCV replikoną sumažino (nuo 2 iki 8 kartų) šios aminorūgščių pakaitos proteazės NS3 domene: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M ir M175L. Jautrumą boceprevirui daugiau kaip 10 kartų sumažino šios aminorūgščių pakaitos:

A156S/T/V, V170A, R155W + A156G ir V36M + R155K. Vienguba pakaita D168V jautrumo boceprevirui nesumažino.

Anksčiau negydytų tiriamųjų ir tiriamųjų, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas ir kurie dviejų III fazės klinikinių tyrimų metu keturias savaites vartojo peginterferoną alfa-2b ir ribaviriną, o po to bocepreviro po 800 mg tris kartus per parą dozę kartu su peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, tyrimo metu atsiradę AAA sukauptąja analize buvo nustatyti 15 % visų tiriamųjų. Bocepreviru gydytiems tiriamiesiems, kuriems nepasireiškė stabilus virusinis atsakas (angl. *sustained virologic response (SVR)*) (toliau – SVA) ir kurių mėginiai buvo analizuoti, 53 % buvo nustatyti tyrimo metu atsiradę AAA.

Šiems tiriamiesiems dažniausiai (> 25 % tiriamųjų) pastebėti tyrimo metu atsiradę AAA buvo amino rūgščių pakeitimai V36M (61 %) ir R155K (68 %), jei tiriamasis buvo užsikrėtęs 1a genotipo virusu, bei T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) ir V170A (32 %), jei tiriamasis buvo užsikrėtęs 1b genotipo virusu.

Bocepreviru gydytų tiriamųjų jautrumas interferonui (apibrėžiamas kaip 4-ąją gydymo savaitę $\geq 1 \text{ lg}_{10}$ sumažėjęs virusinis krūvis) buvo susijęs su mažesnio kiekio AAA aptikimu, būtent tik 6 % šių tiriamųjų buvo rasta AAA, lyginant su 41 % tiriamųjų, kuriems 4-ąją gydymo savaitę virusinis krūvis buvo sumažėjęs $< 1 \text{ lg}_{10}$ (blogas atsakas į gydymą interferonu).

SVA nepasiekusiems bocepreviru gydytiems tiriamiesiems, kuriems tyrimo metu buvo atlikti AAA nustatymo tyrimai, jautrumas interferonui buvo susijęs su mažesniu AAA kiekiu, būtent 31 % šių tiriamųjų tyrimo metu buvo nustatyta AAA, lyginant su 69 % tiriamųjų, kuriems virusinis krūvis 4-ąją gydymo savaitę buvo sumažėjęs $< 1 \text{ lg}_{10}$.

Atlikus populiacijos sekvenavimą (sekos nustatymą) prieš pradedant tyrimą, AAA buvo nustatyti 8 % pacientų. Apibendrinant, AAA buvimas prieš pradedant tyrimą neparodė pastebimo ryšio su atsaku į gydymą tiriamiesiems, vartojusiems bocepreviro, peginterferono alfa-2b ir ribavirino derinį.

Vis dėlto įvadinio 4 savaitių trukmės gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu metu bocepreviro veiksmingumas tarp blogai į gydymą interferonu reagavusių pacientų, pasirodė, sumažėjo tiems, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta V36M, T54S, V55A ar R155K. Tiriamieji, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyti neturėti AAA, o atsakas į gydymą peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu buvo sumažėjęs, sudarė maždaug 1 % visų bocepreviru gydytų tiriamųjų.

SVA nepasiekusių bocepreviru gydytų tiriamųjų stebėsenos analizė parodė, kad po gydymo bocepreviru pabaigos natūraliai paplitusio (laukinio tipo) viruso populiacija nuolat didėjo, o dauguma boceprevirui atsparaus viruso variantų tapo nebeaptinkami. Iš 314 dar negydytų ir anksčiau gydytų tiriamųjų, II ar III fazės klinikinių tyrimų (P03523, P03659, P05216 ir P05101) metu nepasiekusių SVA, kuriems gydymo metu atsirado boceprevirui atsparaus viruso variantų, suskirsčius populiacijos sekas per 3 metus po gydymo pabaigos 73 % (228 iš 314) tiriamųjų daugiau nebebuvo nustatyta jokie AAA su atsparumu boceprevirui susijusiais lokusais. Tarp šių variantų, suskirsčius populiacijos sekas 91 % V36M, 98 % T54A, 71 % T54S, 78 % V55A, 76 % R155K, 92 % A156S, 96 % I/V170A, 77 % R155K+T54S bei 95 % R155K+V36M buvo nebeaptinkami. Visiems AAA, kad jie taptų nebeaptinkami, laiko mediana buvo 1,11 metų.

Iš minėtų 314 tiriamųjų, 230 buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV, o 84 buvo užsikrėtę 1b genotipo HCV. Suskirsčius populiacijos sekas septyniasdešimčiai procentų (70 %) (162 iš 230) 1a genotipo HCV užsikrėtusių tiriamųjų pagal su atsparumu boceprevirui susijusius lokusus daugiau nebebuvo nustatyta jokie AAA. Laiko, per kurį visi AAA tapo nebeaptinkami, mediana 1a genotipui buvo 1,17 metų. Laiko, per kurį svarbiausieji boceprevirui atsparūs variantai, stebėti 1a genotipo virusu užsikrėtusiems pacientams (> 10 %), tapo nebeaptinkami, medianos buvo tokios: R155K+V36M – 0,69 metų; V36M – 0,89 metų; R155K+T54S – 1,05 metų; R155K – 1,08 metų; T54S – 1,14 metų. Palyginimui, 79 % (66 iš 84) 1b genotipo virusu užsikrėtusių tiriamųjų suskirsčius populiacijos sekas daugiau nebebuvo nustatyta jokių AAA, turinčių su atsparumu boceprevirui susijusius lokusus. Laiko, per kurį visi AAA tapo nebeaptinkami, mediana 1b genotipui buvo 1,04 metų. Laiko, per kurį svarbiausieji boceprevirui

atsparūs variantai, stebėti 1b genotipo virusu užsikrėtusiems pacientams (> 10 %), tapo nebeaptinkami, medianos buvo tokios: I/V170A – 0,46 metų; T54A – 0,47 metų; V55A – 0,83 metų; A156S – 0,89 metų; T54S – 1,11 metų.

Veiksmingumas

Victrelis veiksmingumas gydant lėtinę hepatito C 1-ojo genotipo virusinę infekciją III fazės klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas maždaug 1 500 suaugusių tiriamųjų, kurie buvo anksčiau negydyti (SPRINT-2) arba kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas (RESPOND-2). Abiejų tyrimų metu standartini, dažnai taikomą gydymą (peginterferonu alfa ir ribavirinu) papildžius gydymu Victrelis, SVA reikšmingai padažnėjo, lyginant su standartiniu, dažnai taikomu gydymu. Reikia pažymėti, kad dviejų pagrindinių klinikinių tyrimų duomenis apjungiančios retrospektyvinės analizės pateikė rekomenduojamą dozavimą, kuris kai kuriuose pacientų pogrupiuose skiriasi nuo tirtos dozavimo schemos.

Anksčiau negydyti pacientai

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo SPRINT 2 (P05216) metu buvo palygintos dvi gydymo schemos, kurių viena buvo Victrelis gerti po 800 mg tris kartus per parą kartu su PR (peginterferonas alfa-2b, švirkščiamas po oda po 1,5 mkg/kg vieną kartą per savaitę, ir ribavirinas, dozuojamas pagal kūno svorį (600–1 400 mg paros dozė, išgeriamas per du kartus)), o kita – vartoti tik PR, kurios buvo taikytos anksčiau interferonu alfa negydytiems suaugusiems tiriamiesiems, sirgusiems lėtiniu hepatitu C, kurį sukėlė 1-ojo genotipo HCV infekcija, esant aptinkamam HCV RNR kiekiui. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi kohortas (kohorta 1 – nejuodaodžiai (N = 938) ir kohorta 2 – juodaodžiai (N = 159)), stratifikuoti pagal HCV genotipą (1a arba 1b) ir pagal HCV RNR virusinį krūvį ($\leq 400\,000$ TV/ml arba $> 400\,000$ TV/ml) bei atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1 pateko į vieną iš šių trijų gydymo pogrupių:

- Peginterferonas alfa-2b + ribavirinas, vartoti 48 savaites (PR48).
- Peginterferonas alfa-2b + ribavirinas vartoti 4 savaites, po to Victrelis po 800 mg tris kartus per parą + peginterferonas alfa-2b + ribavirinas, vartoti 24 savaites. Vadovaujantis atsaku į gydymą 8-ąją savaitę (Victrelis-RGT), tiriamieji tęsė gydymą pagal skirtingas schemas. Visi šio gydymo pogrupio pacientai Victrelis buvo gydomi tik 24 savaites:
 - Tiriamieji, kuriems 8-ąją gydymo savaitę HCV RNR nebeaptikta (anksti reagavo į gydymą) ir tai išliko iki 24-osios gydymo savaitės, gydymą nutraukė ir 28-osios gydymo savaitės apsilankymo metu pradėjo stebėsenos laikotarpį.
 - Tiriamiesiems, kuriems 8-ąją arba bet kurią kitą vėlesnę gydymo savaitę buvo aptikta HCV RNR, tačiau vėliau ji buvo nebeaptinkama ir tai išliko iki 24-osios gydymo savaitės (vėlai reagavo į gydymą), 28-ąją savaitę Victrelis buvo aklu būdu pakeistas placebo ir dar 20 savaitžių ji buvo gydyti peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, o bendra gydymo trukmė buvo 48 savaitės.
- Peginterferonas alfa-2b + ribavirinas vartoti 4 savaites, po to Victrelis po 800 mg tris kartus per parą + peginterferonas alfa-2b + ribavirinas, vartoti 44 savaites (Victrelis-PR48).

Visiems tiriamiesiems, kurių plazmoje 24-ąją gydymo savaitę buvo aptikta HCV RNR, gydymas buvo nutraukiamas. Stabilus virusinis atsakas (SVA) į gydymą buvo apibrėžtas taip: 24-ąją stebėsenos savaitę HCV RNR plazmoje neaptinkama¹.

Sudėtinėje kohortoje randomizuotiems tiriamiesiems, gavusiems bent vieną bet kurio tiriamojo vaistinio preparato dozę (pilnos analizės (angl. *Full-analysis - Set population*) populiacija) gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu papildymas gydymu Victrelis, lyginant su gydymu vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, SVA dažnį reikšmingai padidino (nuo 63 % iki 66 % Victrelis pogrupiuose, lyginant su 38 % PR48 kontroliniame pogrupyje) ir į gydymą anksti reagavusių pacientų gydymą sutrumpino iki 28 savaitžių (žiūrėkite 4 lentelėje). Antrinė tiriamųjų, gavusių bent vieną Victrelis ar placebo dozę po keturių savaitžių trukmės įvadinio gydymo peginterferonu alfa-2b ir

¹ Klinikinių tyrimų metu HCV-RNR kiekis plazmoje buvo tiriamas Roche COBAS Taqman metodu, kurio aptikimo riba yra 9,3 TV/ml, o kiekybinio nustatymo riba - 25 TV/ml.

ribavirinu (modifikuota Ketinimo gydyti (angl. *ITT*) populiacija), analizė parodė SVA dažnį sudėtinėje kohortoje nuo 67 % iki 68 % Victrelis pogrūpiuose ir 40 % kontroliniame PR48 pogrūpyje.

4 lentelė

Stabilaus virusinio atsako (SVA)*, gydymo pabaigos (GP) ir atkryčio† dažniai anksčiau negydytiems pacientams

Tyrimo kohortos	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Visi tiriamieji §	n = 368	n = 366	n = 363
SVA dažnis ‡ % (n/N) 95 % PI	63 (233 iš 368) (58,4; 68,2)	66 (242 iš 366) (61,3; 71,0)	38 (137 iš 363) (32,8; 42,7)
GP (HCV RNR neaptink.) % (n/N) 95 % PI	71 (261 iš 368) (66,3; 75,6)	76 (277 iš 366) (71,3; 80,1)	53 (191 iš 363) (47,5; 57,6)
Atkryčio dažnis† % (n/N) 95 % PI	9 (24 iš 257) (5,8; 12,9)	9 (24 iš 265) (5,6; 12,5)	22 (39 iš 176) (16,0; 28,3)
<p>* Pilna analizė (angl. <i>Full Analysis Set (FAS)</i>) apėmė visus randomizuotus tiriamuosius (N = 1 097), gavusius bent vieną bet kurio tiriamojo vaistinio preparato (peginterferono alfa-2b, ribavirino ar Victrelis) dozę. Randomizuotų tiriamųjų amžiaus vidurkis – 49,1 metų. Tiriamųjų taisyklingas pasiskirstymas pagal rasę: 82 % europidų rasės, 14 % negridų rasės, 2 % azijiečių, 1 % daugia rasių ir 1 % Amerikos indėnų ar vietinių Aliaskos gyventojų. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį: 60 % vyrų ir 40 % moterų.</p> <p>† Atkryčio dažnis yra santykis tiriamųjų, kuriems gydymo pabaigoje (GP) HCV RNR neaptikta, tačiau aptikta stebėsenos pabaigoje (SP), su tiriamaisiais, kuriems GP HCV RNR neaptikta ir yra SP duomenys.</p> <p>‡ SVA apibrėžtis: 24-ąją stebėsenos savaitę (SS) kraujo plazmoje HCV RNR nebeaptikta¹. Jeigu po 24-osios savaitės buvo gauti kitokie HCV RNR kiekio duomenys, tuomet buvo naudojama vėliausia turima vertė, gauta po 24-osios stebėsenos savaitės. Jeigu 24-osios savaitės ar vėlesnių duomenų nėra, tuomet yra panaudoti 12-osios SS duomenys. SVA dažniai (vadovaujantis požiūriu SVA „trūksta = nepakankamas“) buvo beveik tokie patys, kaip išdėstyti šioje lentelėje: 37 % kontrolės, 62 % Victrelis-RGT ir 65 % Victrelis-PR48 pogrūpyje.</p> <p>§ Kepenų ciroze sirgusių tiriamųjų skaičius yra nedidelis (iš 53 tiriamųjų 40 buvo gydyti Victrelis).</p>			

Jautrumas interferonui (apibrėžiamas kaip 4-ąją gydymo savaitę $\geq 1 \lg_{10}$ sumažėjęs virusinis krūvis) pranašavo SVA. Tiriamuosius, kuriems 4-ąją savaitę buvo įrodytas jautrumas interferonui, gydant Victrelis, peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, SVA dažnis buvo 79–81 %, lyginant su 51 % įprastai gydytų tiriamųjų. Tiriamiesiems, kuriems 4-ąją gydymo savaitę virusinis krūvis buvo sumažėjęs $< 1 \lg_{10}$ (jautrumas interferonui blogas), gydymas Victrelis, peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu sąlygojo SVA dažnius, atitinkamai, nuo 28 % iki 38 %, lyginant su 4 % tiriamiesiems, kuriems taikytas standartinis gydymas.

Stabilus virusinis atsakas (SVA) panašiai gydytiems pacientams iki 28 savaičių

5 lentelėje pagal gydymo grupes yra išdėstytas anksčiau negydytų tiriamųjų, panašiai gydytų iki 28 savaičių stabilus virusinis atsakas, suskirstant pagal anksti reagavusius į gydymą tiriamuosius ir vėliau reagavusius į gydymą tiriamuosius. Penkiasdešimt septyniems procentams (208 iš 368) Victrelis-RGT pogrūpio tiriamųjų ir 56 % (204 iš 366) Victrelis-PR48 pogrūpio tiriamųjų 8-ąją gydymo savaitę HCV RNR buvo nebeaptinkama, lyginant su 17 % (60 iš 363) PR pogrūpio tiriamųjų.

¹ Klinikinių tyrimų metu HCV-RNR kiekis plazmoje buvo tiriamas Roche COBAS Taqman metodu, kurio aptikimo riba yra 9,3 TV/ml, o kiekybinio nustatymo riba - 25 TV/ml.

5 lentelė

Anksčiau negydytų tiriamųjų (anksti ir vėlai reagavusių į gydymą) stabilus virusinis atsakas (SVA), gydymo pabaiga (GP) ir atkryčiai

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Skirtumo taškinis įvertis (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95 % PI]
Anksti reagavę į gydymą (N = 323)			
SVA %, (n/N)	96,3 (156 iš 162)	96,3 (155 iš 161)	0,0 [-4,1; 4,1]
GP %, (n/N)	100,0 (162 iš 162)	98,8 (159 iš 161)	-
Atkryčių %, (n/N)	3,1 (5 iš 161)	1,3 (2 iš 157)	-
Vėlai reagavę į gydymą (N = 141)			
SVA %, (n/N)	66,2 (45 iš 68)	75,3 (55 iš 73)	-9,2 [-24,7; 6,3]
GP %, (n/N)	76,5 (52 iš 68)	90,4 (66 iš 73)	-
Atkryčių %, (n/N)	13,5 (7 iš 52)	14,1 (9 iš 64)	-

Atsižvelgiant į ribotus duomenis, anksčiau negydytiems ir vėlai reagavusiems į gydymą pacientams kaip konservatyvi priemonė rekomenduojama pailginti gydymą trimis vaistiniais preparatais iki 32 savaičių, lyginant su tirta 24 savaičių terapijos trimis vaistiniais preparatais trukme, tokiais atvejais bendra gydymo trukmė bus 48 savaitės.

ŽIV koinfekuoti pacientai

II fazės, atsitiktinių imčių, abipusiai užslaptinto, placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo P05411 su ŽIV ir kartu 1-ojo genotipo HCV užsikrėtusiais tiriamaisiais, kurie dėl lėtinės HCV infekcijos dar nebuvo gydyti, metu gydymas geriamojo Victrelis po 800 mg tris kartus per parą dozės deriniu su PR (peginterferono alfa-2b 1,5 mkg/kg/per savaitę po oda ir pagal kūno masę parinkta ribavirino dozė (gerti po 600 - 1400 mg per parą)) buvo palyginamas su gydymu tik PR. Tiriamieji 4 savaites buvo gydomi PR, po kurių 44 savaites buvo gydomi Victrelis arba placebo kartu su PR. Antiretrovirusinius vaistinius preparatus vartojusiems tiriamiesiems ŽIV ligos eiga buvo stabili (ŽIV-1 virusinis krūvis nesiekė 50 kopijų/ml, o CD4 skaičius buvo ≥ 200 ląstelių/mkl). Dauguma tiriamųjų (87 %; 85 iš 98) vartojo ritonaviru sustiprintą ŽIV proteazės inhibitoriaus (PI) dozę kartu su ŽIV nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI). Dažniausiai vartoti ŽIV PI buvo atazanaviras, po kurio buvo vartojami lopinaviras ir darunaviras. Tiriamieji buvo randomizuoti santykiu 2:1 bei stratifikuoti pagal cirozės/fibrozę buvimą ir prieš pradėdant tyrimą nustatytą HCV RNR kiekį (< 800000 TV/ml ir ≥ 800000 TV/ml).

SVA dažniai buvo 62,5 % (40 iš 64) Victrelis ir PR deriniu gydytųjų grupėje bei 29,4 % (10 iš 34) vien tik PR gydytųjų grupėje (žiūrėkite 6 lentelėje).

Tarp nedidelio skaičiaus koinfekėtų tiriamųjų, kurie SVA nepasiekė ir kuriems buvo atliktas populiacinis sekvenavimas, po tyrimo pradžios atsiradusių AAA paplitimas buvo didesnis, nei tarp vien tik HCV užsikrėtusių klinikinio tyrimo SPRINT-2 tiriamųjų.

6 lentelė

Anksčiau negydytų ŽIV koinfekėtų pacientų stabilus virusinis atsakas (SVA)*, gydymo pabaigos (GP) ir HCV infekcijos atkryčio dažniai[†]

	Victrelis-PR48	PR48
SVA[‡] % (n iš N)	62,5 % (40 iš 64)	29,4 % (10 iš 34)
GP % (n iš N)	65,6 % (42 iš 64)	29,4 % (10 iš 34)
Atkryčio % (n iš N)	4,8 % (2 iš 42)	10 % (1 iš 10)

* Pilna analizė (FAS) apėmė visus randomizuotus tiriamuosius (N = 98), vartojusius bent vieną bet kurio tiriamojo vaistinio preparato (peginterferono alfa-2b, ribavirino ar Victrelis) dozę. Vidutinis randomizuotų tiriamųjų amžius buvo 43,6 metų. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal rasę buvo toks: 82 % baltosios ir 18 % ne baltosios rasės; 14 % juodosios, 3 % azijiečių rasės ir 1 % daugiarsių. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį: 69 % vyrų ir 31 % moterų. Į šį tyrimą buvo įtraukti 5 ciroze sirgę tiriamieji, iš jų 4 buvo Victrelis gydymo grupėje.

† HCV atkryčio dažnis yra santykis tiriamųjų, kuriems gydymo pabaigoje (GP) HCV RNR neaptikta, tačiau aptikta stebėsenos pabaigoje (SP), su tiriamaisiais, kuriems GP HCV RNR neaptikta ir yra SP duomenys.

‡ SVA apibrėžtis: 24-ąją stebėsenos savaitę HCV RNR plazmoje nebeaptikta¹. Vėliausias turimas rodmuo yra gautas iki arba po 24-osios stebėsenos savaitės. Jeigu tokių duomenų nėra, tuomet yra panaudoti 12-osios SS duomenys.

Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas: iš dalies reagavę į gydymą bei kurie nepateko į gydymo interferono ir ribavirino deriniu pasireiškė ligos atkrytis

Atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklo klinikinio tyrimo RESPOND-2 (T05101) metu buvo palygintos dvi gydymo schemas – geriamosios Victrelis po 800 mg tris kartus per parą dozės vartojimas kartu su PR (peginterferonas alfa-2b, švirkščiamas po oda po 1,5 ml, rogramo/kg vieną kartą per savaitę ir pagal kūno svorį parinkta ribavirino 600 – 1 400 mg paros dozė, išgeriama per du kartus) palygintas su gydymu vien tik PR – suaugusiems lėtiniu hepatitu C, kuri sukėlė 1-ojo genotipo HCV infekcija, sirgusiems tiriamiesiems, kuriems buvo įrodytas jautrumas interferonui (istoriškai apibrėžiamas kaip HCV RNR virusinio krūvio sumažėjimas $\geq 2 \log_{10}$ iki 12-osios gydymo savaitės arba ankstesnio gydymo pabaigoje HCV RNR nebeaptikta, tačiau vėliau plazmoje vėl aptikta HCV RNR) ir ankstesnis gydymas peginterferonu alfa ir ribavirinu buvo nesėkmingas. Nereagavę į gydymą (istoriškai apibrėžiama kaip HCV RNR virusinio krūvio sumažėjimas $< 2 \log_{10}$ iki 12-osios ankstesnio gydymo savaitės) pacientai į tyrimą nebuvo įtraukti. Tiriamieji buvo stratifikuoti remiantis atsaku į ankstesnį gydymą kvalifikavimu (patyrę atkrytį arba iš dalies reagavę į gydymą) ir pagal HCV potipį (1a arba 1b) bei atsitiktine tvarka, santykiu 1:2:1 pateko į vieną iš šių gydymo pogrupių:

- Peginterferonas alfa-2b + ribavirinas, vartoti 48 savaites (PR48).
- Peginterferoną alfa-2b + ribaviriną vartoti 4 savaites, po to 32 savaites vartoti Victrelis po 800 mg tris kartus per parą + peginterferonas alfa-2b + ribavirinas. Vadovaujantis atsaku į gydymą 8-ąją savaitę gydymo rekomendacijomis (Victrelis-RGT), tiriamieji tęsė gydymą pagal skirtingas schemas. Visi šio gydymo pogrupio pacientai Victrelis buvo gydomi tik 32 savaites:
 - Tiriamieji, kuriems 8-ąją (anksti reagavę į gydymą) ir 12-ąją gydymo savaitėmis HCV RNR nebeaptikta, gydymą baigė 36-osios gydymo savaitės apsilankymo metu;
 - Tiriamiesiems, kuriems 8-ąją gydymo savaitę HCV RNR buvo aptikta, tačiau po to 12-ąją gydymo savaitę vėl buvo nebeaptinkama (vėlai reagavę į gydymą), 36-osios gydymo savaitės vizito metu Victrelis buvo aklu būdu pakeistas placebo ir dar 12 savaitių jie buvo gydyti peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, o bendra gydymo trukmė buvo 48 savaitės.
- Peginterferonas alfa-2b + ribavirinas vartoti 4 savaites, po to Victrelis po 800 mg tris kartus per parą + peginterferonas alfa-2b + ribavirinas, vartoti 44 savaites (Victrelis-PR48).

Visiems tiriamiesiems, kurių plazmoje 12-ąją gydymo savaitę buvo aptikta HCV RNR, gydymas buvo nutrauktas. Stabilus virusinis atsakas (SVA) į gydymą buvo apibrėžtas taip: 24-ąją stebėsenos savaitę plazmoje HCV RNR neaptinkama².

Randomizuotiems tiriamiesiems, gavusiems bent vieną bet kurio tiriamojo vaistinio preparato dozę (pilnos analizės populiacija) gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu papildymas gydymu Victrelis, lyginant su gydymu vien tik peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, reikšmingai padidino SVA dažnį (nuo 59 % iki 66 % Victrelis pogrupiuose, lyginant su 21 % kontroliniame PR48 pogrupyje) ir daugumos pacientų, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas, gydymą sutrumpino iki 36

¹ Klinikinių tyrimų metu HCV-RNR kiekis plazmoje buvo tiriama Roche COBAS Taqman metodu, kurio aptikimo riba yra 9,3 TV/ml, o kiekybinio nustatymo riba - 25 TV/ml.

savaičių (žiūrėkite 7 lentelę). Antrinė tiriamųjų, gavusių bent vieną Victrelis ar placebo dozę po keturių savaičių trukmės įvadinio gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu (modifikuota ketinimo gydyti (angl. *ITT*) populiacija), analizė parodė SVA dažnį nuo 61 % iki 67 % Victrelis pogrupuose ir 22 % kontroliniame PR48 pogrupyje.

SVA pasiekimas buvo susijęs su tiriamųjų atsaku į gydymą peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, arba apibrėžtu atsaku į ankstesnį gydymą klasifikacija, arba HCV RNR kiekio sumažėjimu 4-ąją gydymo savaitę (žiūrėkite 7 lentelėje). Atsakas 4-ąją gydymo savaitę sudarė sąlygas nustatyti gydomo tiriamojo jautrumą interferonui ir labiau tiko SVA prognozei, nei atsakas į ankstesnį gydymą.

7 lentelė

Stabilaus virusinio atsako (SVA)*, gydymo pabaigos (GP) ir atkryčio** dažniai pacientams, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas

			Victrelis-RGT (N = 162)	Victrelis-PR48 (N = 161)	PR48 (N = 80)
Visi tiriamieji[§]		SVR ^{††} % (n/N) 95 % PI	59 (95 iš 162) (51,5; 66,2)	66 (107 iš 161) (59,2; 72,8)	21 (17 iš 80) (12,3; 30,2)
		GP %, (n/N) 95 % PI	70 (114 iš 162) (63,3; 77,4)	77 (124 iš 161) (70,7; 83,5)	31 (25 iš 80) (21,1; 41,4)
		Atkrytis ^{**} %, (n/N) 95 % PI	15 (17 iš 111) (8,6; 22,0)	12 (14 iš 121) (5,9; 17,3)	32 (8 iš 25) (17,3; 50,3)
Atsakas į ankstesnį gydymą	Iš dalies reagavę į ankstesnį gydymą^{**}	SVA ^{††} %, (n/N)	40 (23 iš 57)	52 (30 iš 58)	7 (2 iš 29)
		GP %, (n/N)	54 (31 iš 57)	60 (35 iš 58)	10 (3 iš 29)
		Atkrytis ^{**} %, (n/N)	18 (5 iš 28)	14 (5 iš 35)	33 (1 iš 3)
	Anksčiau patyrę atkrytį[†]	GP ^{††} %, (n/N)	69 (72 iš 105)	75 (77 iš 103)	29 (15 iš 51)
		GP %, (n/N)	79 (83 iš 105)	86 (89 iš 103)	43 (22 iš 51)
		Atkrytis ^{**} %, (n/N)	14 (12 iš 83)	10 (9 iš 86)	32 (7 iš 22)
Atsakas į įvadinį gydymą[‡] (virusinio krūvio sumažėjimas)	Pokytis < 1-log₁₀	SVA ^{††} %, (n/N)	33 (15 iš 46)	34 (15 iš 44)	0 (0 iš 12)
		GP %, (n/N)	41 (19 iš 46)	48 (21 iš 44)	0 (0 iš 12)
		Atkrytis ^{**} %, (n/N)	12 (2 iš 17)	25 (5 iš 20)	0 (0 iš 0)
	Pokytis ≥ 1-log₁₀	SVA ^{††} %, (n/N)	73 (80 iš 110)	79 (90 iš 114)	25 (17 iš 67)
		GP %, (n/N)	86 (95 iš 110)	89 (101 iš 114)	37 (25 iš 67)
		Atkrytis ^{**} %, (n/N)	16 (15 iš 94)	9 (9 iš 99)	32 (8 iš 25)

* Pilna analizė (angl. *Full Analysis Set (FAS)*) apėmė visus randomizuotus tiriamuosius (N=403), kurie pavartojo bent vieną bet kurio tiriamojo vaistinio preparato (peginterferono alfa-2b, ribavirino arba Victrelis) dozę. Randomizuotų tiriamųjų vidutinis amžius buvo 52,7 metų. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal rasę: 85 % europidų rasės, 12 % negridų rasės, 1 % azijiečių, < 1 % daugiarašių, < 1 % vietinių Havajų ar kitų Ramiojo vandenyno salų gyventojų. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį: 67 % vyrų ir 33 % moterų.

** Atkryčio dažnis yra santykis tiriamųjų, kuriems gydymo pabaigoje (GP) HCV RNR nebeaptikta, tačiau aptikta stebėsenos pabaigoje (SP), su tiriamaisiais, kuriems GP HCV RNR nebeaptikta ir yra SP duomenys.

*** Iš dalies reagavę į ankstesnį gydymą – tiriamieji, kuriems po mažiausiai 12 savaičių ankstesnio gydymo peginterferonu alfa ir ribavirinu nepavyko pasiekti SVA, bet 12-ąją savaitę jiems buvo įrodytas $2 \log_{10}$ ar didesnis HCV RNR kiekio sumažėjimas bei gydymo pabaigoje (GP) HCV RNR buvo aptinkama.

† Po ankstesnio gydymo patyrę atkrytį – tiriamieji, kurie po mažiausiai 12 savaičių ankstesnio gydymo peginterferonu alfa ir ribavirinu nepasiekė SVA, bet gydymo pabaigoje HCV RNR nebeaptikta.

‡ Vienuolikai tiriamųjų 4-ąją savaitę HCV RNR įvertinimo nebuvo atlikta, jie į atsaką į įvairius gydymą rezultatus neįtraukti.

‡‡ SVA apibrėžtis: 24-ąją stebėsenos savaitę (SS) kraujo plazmoje HCV RNR nebeaptikta¹. Jeigu po 24-osios savaitės buvo gauti kitokie HCV RNR kiekio rodmenys, tuomet buvo naudojama vėliausia turima vertė, gauta periodu po 24-osios SS. Jeigu 24-osios SS ir vėlesnių duomenų nėra, tuomet yra panaudoti 12-osios SS duomenys. SVA dažniai (vadovaujantis požiūriu SVA „trūksta = nepakankamas“) buvo 17 iš 80 (21,3 %) PR48 pogrupyje, 94 iš 162 (58,0 %) Victrelis-RGT pogrupyje, 106 iš 161 (65,8 %) Victrelis-PR48 pogrupyje.

§ Kepenų ciroze sirgusių tiriamųjų skaičius buvo nedidelis (iš 49 tiriamųjų 39 buvo gydyti Victrelis).

Stabilus virusinis atsakas (SVA) panašiai gydytiems pacientams iki 36 savaičių

8 lentelėje pagal tyrimo grupes yra išdėstytas tiriamųjų panašiai gydytų iki 36 savaičių, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas, stabilus virusinis atsakas, suskirstant pagal anksti reagavusius į gydymą tiriamuosius ir vėlai reagavusius į gydymą tiriamuosius.

8 lentelė
Pacientų, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas (anksti ir vėlai reagavusių į gydymą), stabilus virusinis atsakas (SVA), gydymo pabaiga (GP) ir atkryčiai

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Skirtumo taškinis įvertis (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95 % PI]
Anksti reagavę į gydymą (N = 144)			
SVA %, (n/N)	88,7 (63 iš 71)	97,3 (71 iš 73)	-8,5 (-16,8; -0,3)
GP %, (n/N)	98,6 (70 iš 71)	98,6 (72 iš 73)	-
Atkrytis %, (n/N)	10,1 (7 iš 69)	0 (0 iš 71)	-
Vėlai reagavę į gydymą (N = 75)			
SVA %, (n/N)	80 (28 iš 35)	72,5 (29 iš 40)	7,5 (-11,7; 26,7)
GP %, (n/N)	97,1 (34 iš 35)	92,5 (37 iš 40)	-
Atkrytis %, (n/N)	17,6 (6 iš 34)	19,4 (7 iš 36)	-

¹ Klinikinių tyrimų metu HCV-RNR kiekis plazmoje buvo tiriama Roche COBAS Taqman metodu, kurio aptikimo riba yra 9,3 TV/ml, o kiekybinio nustatymo riba - 25 TV/ml.

Atsižvelgiant į ribotus duomenis, anksčiau gydytiems ir anksti reagavusiems į gydymą pacientams kaip konservatyvi priemonė rekomenduojama pailginti viso gydymo trukmę iki 48 savaičių, lyginant su tirta 36 savaičių trukme (RGT), kai baigus triterapiją 36-ąją gydymo savaitę, visas gydymas užbaigiamas 12 savaičių trukmės konsolidacijos peginterferonu ir ribavirinu faze.

Peginterferono alfa-2a klinikinio tyrimo su jau gydytais pacientais rezultatai atitiko gautuosius klinikiniame tyrime P05101 (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas: į gydymą interferono ir ribavirino deriniu visiškai nereagavę pacientai, iš dalies reagavę pacientai ir pacientai, kuriems pasireiškė ligos atkrytis

PROVIDE (P05514) buvo atviras, vienos grupės klinikinis tyrimas, kurio metu Victrelis po 800 mg tris kartus per parą geriamąja doze kartu su PR (peginterferono alfa-2b po 1,5 mikrogramo/kg per savaitę doze po oda ir pagal kūno masę apskaičiuota ribavirino doze (600 – 1400 mg paros dozė, išgeriama per du kartus)) buvo gydyti 1-ojo genotipo HCV infekcijos sukeltu lėtinio hepatito C sirgę suaugę tiriamieji, kurie SVA nepasiekė gydant juos PR kontrolinėje grupėje ankstesniųjų II ir III fazės sudėtinio gydymo kartu su Victrelis klinikinio tyrimo metu. Tiriamieji, kurie buvo įtraukti į klinikinį tyrimą PROVIDE per 2 savaites po paskutiniosios PR dozės pavartojimo ankstesniojo klinikinio tyrimo metu, buvo 44 savaites gydyti Victrelis po 800 mg tris kartus per parą ir PR. Tiriamieji, kurių nebuvo galima per 2 savaites įtraukti į šį tyrimą, pirmas 4 savaites vartojo PR, po kurių 44 savaites buvo gydyti Victrelis po 800 mg tris kartus per parą ir PR.

62 % (104 iš 168) tiriamųjų buvo užsikrėtę 1a genotipo virusu, o 38 % (63 iš 168) - 1b genotipo. Dešimt procentų tiriamųjų (17 iš 168) sirgo kepenų ciroze, tarp jų buvo 3 (6 %) į ankstesnįjį gydymą nereagavę tiriamieji, 2 (7 %) tiriamieji, ankstesniojo klinikinio tyrimo metu patyrę ligos atkrytį, ir 12 (14 %) iš dalies į ankstesnįjį gydymą reagavusių tiriamųjų.

Bent vieną bet kurio tiriamojo vaistinio preparato dozę vartojusių tiriamųjų (ketinimo gydyti populiacijoje) SVA dažniai yra pateikti 9 lentelėje. Bent vieną Victrelis dozę vartojusių (t.y., atmetus pacientus, kurie dalyvavimą tyrime nutraukė įvadiniu gydymo PR laikotarpiu) tiriamųjų SVA dažniai yra tokie: 41 % į gydymą nereagavusių tiriamųjų, 67 % iš dalies į gydymą reagavusių tiriamųjų bei 96 % ligos atkrytį patyrusių tiriamųjų.

9 lentelė

Stabiliaus virusinio atsako (SVA), gydymo pabaigos (GP) ir atkryčio[†] dažniai tiriamiesiems, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas

	Ankstesniajame tyrime visiškai nereagavę į gydymą tiriamieji*** (52)	Ankstesniajame tyrime iš dalies reagavę į gydymą tiriamieji**** (85)	Tiriamieji, kuriems ankstesniajame tyrime pasireiškė ligos atkrytis [†] (29)	Visi tiriamieji (168)
SVA [§] % (n/N)	38 % (20 iš 52)	67 % (57 iš 85)	93 % (27 iš 29)	63 % (106 iš 168)
GP % (n/N)	44 % (23 iš 52)	82 % (70 iš 85)	97 % (28 iš 29)	73 % (123 iš 168)
Atkrytis** % (n/N)	13 % (3 iš 23)	15 % (10 iš 67)	0 % (0 iš 27)	11 % (13 iš 119)

* Ketinimo gydyti (angl. *ITT*) populiacija apėmė visus tiriamuosius (N = 168), vartojusius bent vieną bet kurio tiriamojo vaistinio preparato dozę (peginterferono alfa-2b, ribavirino ar Victrelis). Tiriamųjų pasiskirstymas pagal rasę: 84 % europidų rasės, 13 % negridų rasės, 2 % azijiečių bei 1 % kitų rasių. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį: 67 % vyrų ir 33 % moterų.

** Atkryčio dažnis yra tiriamųjų, kuriems Gydymo pabaigoje (GP) HCV RNR buvo nebeaptinkama, o Stebėsenos pabaigoje (SP) HCV RNR vėl buvo aptinkama, dalis nuo visų tiriamųjų, kuriems GP HCV RNR buvo nebeaptinkama, o SP duomenų netrūko.

*** Į gydymą nereagavęs tiriamasis: tiriamasis, kuriam 12-ąją gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu savaitę nustatomas mažesnis nei 2-log_{10} HCV RNR kiekio sumažėjimas.

**** Į gydymą iš dalies reagavęs tiriamasis: tiriamasis, kuriam po mažiausiai 12 savaičių trukusio ankstesniojo gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu nepavyko pasiekti SVA, tačiau 12-ąją savaitę buvo įrodytas 2-log₁₀ ir didesnis HCV RNR kiekio sumažėjimas, o gydymo pabaigoje (GP) buvo aptinkama HCV RNR.

† Tiriamasis, kuriam pasireiškė ligos atkrytis: tiriamasis, kuriam po mažiausiai 12 savaičių trukusio ankstesniojo gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu nepavyko pasiekti SVA, tačiau gydymo pabaigoje HCV RNR buvo nebeaptinkama.

§ SVA apibrėžtis: 24-ąją stebėsenos savaitę (SS) kraujo plazmoje HCV RNR nebeaptikta¹. Jeigu po 24-osios SS buvo gauti kitokie HCV RNR kiekio rodmenys, tuomet buvo naudojama vėliausia turima vertė, gauta stebėsenos periodu arba po 24-osios stebėsenos savaitės. Jeigu 24-osios SS ar vėlesnių duomenų nėra, tuomet yra panaudoti 12-osios SS duomenys.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Tiriamųjų, kurie gydant Victrelis paremtu režimu pasiekė SVA, 3 metų trukmės stebėjimo tyrimas parodė, kad daugiau kaip 99 % (693 iš 696) pacientų stebėsenos laikotarpiu (trukmės mediana 3,4 metų) savo SVA išlaikė (nebuvo atkryčio).

Žvalgomoji IL28B farmakogenomikos analizė III fazės Victrelis klinikinių tyrimų metu

Genetinis variantas, artimas interferoną lambda-3 koduojančiam genui (*IL28B* rs12979860, C pakeitimas į T) yra svarus atsako į gydymą peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu pranašautojas. *IL28B* rs12979860 buvo genotipuotas 653 iš 1048 (62 %) klinikinio tyrimo SPRINT-2 tiriamųjų (jie anksčiau nebuvo gydyti) ir 259 iš 394 (66 %) RESPOND-2 tiriamųjų (jies ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas) (klinikinių tyrimų aprašymus rasite 5.1 skyriuje). Šios retrospektyvinės pogrupių analizės rezultatus apžvelgti reikia atsargiai, kadangi imtis buvo maža bei tarp šio subtyrimo ir bendrosios tyrimo populiacijų yra galimi skirtumai.

Gydymo dviem vaistiniais preparatais papildymo bocepreviru pridėtinės vertės laipsnis C/C genotipą turintiems pacientams priklausys nuo SVA pasiekimo tikimybės taikant gydymą tik dviem vaistiniais preparatais. 89 % anksčiau negydytų ir C/C genotipą turėjusių pacientų, kuriems taikyta terapija trimis vaistiniais preparatais, 8-ąją gydymo savaitę HCV RNR buvo nebeaptinkamas ir juos buvo galima gydyti trumpiau, lyginant su 52 % ne C/C genotipą turėjusių anksčiau negydytų pacientų.

10 lentelė

Stabilus virusinio atsako (SVA) dažniai pagal *IL28B* rs12979860 genotipą

Klinikinis tyrimas	<i>IL28B</i> rs12979860 Genotipas	PR48* SVA, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVA, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVA, % (n/N)
SPRINT-2 (anksčiau negydyti tiriamieji)	C/C	78 (50 iš 64)	82 (63 iš 77)	80 (44 iš 55)
	C/T	28 (33 iš 116)	65 (67 iš 103)	71 (82 iš 115)
	T/T	27 (10 iš 37)	55 (23 iš 42)	59 (26 iš 44)
RESPOND-2 (tiriamieji, kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas)	C/C	46 (6 iš 13)	79 (22 iš 28)	77 (17 iš 22)
	C/T	17 (5 iš 29)	61 (38 iš 62)	73 (48 iš 66)
	T/T	50 (5 iš 10)	55 (6 iš 11)	72 (13 iš 18)

*Ar tie kiekvieną gydymo pogrupį skaitykite klinikinių tyrimų aprašymuose 5.1 skyriuje.

Šiuo metu dar tiriama, ar pagal gydymo metu anksti pasireiškusį virusinį atsaką ir (arba) *IL28B* genotipą būtų galima patikimai nustatyti tuos pacientus, kuriems gydymo dviem vaistiniais preparatais papildymo bocepreviru reikšminga nauda (didesnė SVA tikimybė arba trumpesnis gydymas) nėra tikėtina.

¹ Klinikinių tyrimų metu HCV-RNR kiekis plazmoje buvo tiriamas Roche COBAS Taqman metodu, kurio aptikimo riba yra 9,3 TV/ml, o kiekybinio nustatymo riba - 25 TV/ml.

Anksčiau negydytų pacientų anemijos gydymo metu ribavirino dozės mažinimo palyginimas su eritropoetino skyrimu

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, atviras klinikinis tyrimas (P06086), kurio metu buvo palygintos dvi anemijos gydymo strategijos (eritropoetino skyrimas ir ribavirino dozės mažinimas) 687 dar negydytiems tiriamiesiems, iš kurių 60 turėjo kepenų cirozę, sergantiems 1-ojo genotipo HCV infekcijos sukeltu LHC, kuriems anemija išsivystė gydant geriamuoju Victrelis po 800 mg tris kartus per parą kartu su PR (peginterferonu alfa-2b 1,5 mkg/kg per savaitę po oda ir pagal kūno masę apskaičiuota geriamąja ribavirino doze po 600 – 1400 mg du kartus per parą).

Jeigu hemoglobino koncentracija ir toliau mažėjo iki $\leq 8,5$ g/dl, tiriamiesiems buvo taikyti papildomi anemijos gydymo metodai, įskaitant eritropoetino skyrimą arba ribavirino dozės mažinimą.

SVA dažnis tiriamiesiems, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta mažinti ribavirino dozę, ir tiriamiesiems, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti eritropoetino, buvo panašus.

11 lentelė

Stabilus virusologinis atsakas (SVA)* ir atkryčio† dažnis anksčiau dar negydytų tiriamųjų anemijos gydymui taikant ribavirino dozės mažinimą, lyginant su eritropoetino vartojimu

	Tiriamieji, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas ribavirino dozės mažinimas (N = 249)	Tiriamieji, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti eritropoetino (N = 251)
SVA‡ % (n/N)	71,5 % (178 iš 249)	70,9 % (178 iš 251)
Atkryčio % (n/N)	9,7 % (19 iš 196)	9,6 % (19 iš 197)

* Pilnos analizės grupę (angl. *Full Analysis Set (FAS)*) sudarė visi tiriamieji, kuriems išsivystė anemija (gydymo laikotarpiu hemoglobino kiekis tapo maždaug 16 g/dl ir mažesnis) ir atsitiktine tvarka buvo paskirtas arba ribavirino dozės mažinimas, arba gydymas eritropoetinu (N = 500). Randomizuotų tiriamųjų vidutinis amžius buvo 49 metai. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal rasę: 77 % baltosios rasės, 19 % juodosios rasės ir 4 % - kitų rasių. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį: 37 % vyrų, 63 % moterų.

† Atkryčio dažnis yra tiriamųjų, kuriems gydymo pabaigoje (GP) HCV RNR buvo nebeaptinkama, o Stebėsenos pabaigoje (SP) HCV RNR vėl buvo aptinkama, dalis nuo visų tiriamųjų, kuriems GP HCV RNR buvo nebeaptinkama o SP duomenų netrūko.

‡ SVA apibrėžtis: 24-ąją stebėsenos savaitę (SS) kraujo plazmoje HCV RNR nebeaptikta¹. Jeigu po 24-osios SS buvo gauti kitokie HCV RNR kiekio rodmenys, tuomet buvo naudojama vėliausia turima vertė, gauta po 24-osios SS savaitės. Jeigu 24-osios SS ar vėlesnių duomenų nėra, tuomet yra panaudoti 12-osios SS duomenys. SVA dažniai (vadovaujantis požiūriu SVA „trūksta = nepakankamas“) buvo beveik tokie patys, kaip išdėstyti šioje lentelėje: tiriamiesiems, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas ribavirino dozės mažinimas - 69,9 % (174 iš 249), o tiriamiesiems, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti eritropoetino - 68,5 % (172 iš 251).

77 tiriamųjų anemijos valdymui ribavirino dozė buvo mažinama 5 ar daugiau etapų. Daugumos (n = 54) iš šių tiriamųjų bent 14 dienų vartota mažiausia ribavirino dozė buvo ≥ 600 mg per parą. Ne mažiau tiriamųjų (n = 12) bent 14 dienų vartojo 200 mg per parą ir mažesnę ribavirino dozę.

12% anemijos gydymą nutraukti reikėjo 2 % (5 iš 249) tiriamųjų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas ribavirino dozės mažinimas, ir 2 % (6 iš 251) tiriamųjų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti eritropoetino. Kraujo perpilti reikėjo 4 % (10 iš 249) tiriamųjų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas ribavirino dozės mažinimas, ir 2 % (5 iš 251) tiriamųjų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti eritropoetino.

¹ Klinikinių tyrimų metu HCV-RNR kiekis plazmoje buvo tiriamas Roche COBAS Taqman metodu, kurio aptikimo riba yra 9,3 TV/ml, o kiekybinio nustatymo riba - 25 TV/ml.

Eritropoezę skatinančių vaistinių preparatų vartojimas buvo susijęs su padidėjusiu tromboembolinių reiškinių, tokių kaip plaučių embolija, ūminis miokardo infarktas, galvos smegenų insultas ar giliųjų venų trombozė, pavojumi.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Victrelis rezultatus tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, sergančių lėtiniu virusiniu hepatitu C (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgerto bocepreviro absorbcijos T_{max} mediana yra 2 valandos. Nusistovėjus pusiausvyrai (pusiausvyrinei koncentracijai), AUC, C_{max} ir C_{min} padidėjo mažiau nei proporcinga dozei, o individualios ekspozicijos po 800 mg ir 1 200 mg dozių pavartojimo reikšmingai sutapo, kas rodytų sumažėjusią didesnių dozių absorbciją. Vartojant tris kartus per parą, kaupimasis yra minimalus, o farmakokinetinė pusiausvyra pasiekama po maždaug vienos paros.

Sveikų tiriamųjų, vartojusių po 800 mg tris kartus per parą bocepreviro dozę, organizme buvo: AUC(τ) – 6,147 ng.val/ml, C_{max} – 1,913 ng/ml, o C_{min} – 90 ng/ml. Sveikų tiriamųjų ir HCV užsikrėtusių tiriamųjų organizme farmakokinetikos rezultatai buvo panašūs.

Absoliutusias bioprieinamumas nebuvo tirtas.

Maisto poveikis išgerto vaistinio preparato absorbcijai

Victrelis reikia gerti valgio metu. Maistas padidina ekspoziciją bocepreviro iki 60 %, vartojant po 800 mg tris kartus per parą dozę valgio metu, lyginant su būseną nevalgius. Bocepreviro bioprieinamumas nepriklauso nuo maisto tipo (pvz., lyginant riebų ir neriebų maistą), taip pat nuo to, ar jis vartojamas 5 minutes prieš valgį, valgio metu, ar iš karto po valgio.

Pasiskirstymas

Nusistovėjus pusiausvyrai, bocepreviro vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris (Vd/F) yra maždaug 772 litrai. Po vienkartinės 800 mg Victrelis dozės prie žmogaus kraujo plazmos baltymų prisijungia maždaug 75 % dozės. Vartojamas bocepreviras yra maždaug tolygus dviejų diastereomerų, kurie plazmoje greitai virsta vienas kitu, mišinys. Nusistovėjus pusiausvyrai, dviejų diastereomerų ekspozicijos santykis yra maždaug 2/1, dominuojantis diastereomeras yra farmakologiškai veiklus.

Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* rodo, kad bocepreviras daugiausia metabolizuojamas su aldo-ketoreduktaze (AKR) susijusiu būdu į metabolitus - redukuotus ketonus, kurie prieš HCV yra neveiklūs. Išgėrus vienkartinę 800 mg ^{14}C žymėto bocepreviro dozę, didžiausias cirkuliuojančių metabolitų kiekis buvo į ketonus redukuotų diastereomerų metabolitų mišinys, kurio vidutinė ekspozicija buvo maždaug 4 kartus didesnė už bocepreviro. Be to, mažesnis bocepreviro kiekis metabolizuojamas oksiduojant fermentui CYP3A4/5.

Eliminacija

Bocepreviro vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 3,4 valandos. Bocepreviro vidutinis bendrasis organizmo klirensas (CL/F) yra maždaug 161 l/val. Išgėrus vienkartinę 800 mg žymėto ^{14}C -bocepreviro, maždaug 79 % dozės pašalinama su išmatomis, o 9 % – su šlapimu, tuo tarpu maždaug 8 % dozėje buvusios radioaktyviosios anglies bocepreviro pavidalu

pašalinama su išmatomis, o 3 % – su šlapimu. Šie duomenys rodo, kad daugiausia bocepreviro pašalina kepenys.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo įvairaus sunkumo stabilus lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas (lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus), kliniškai reikšmingų farmakokinetikos parametrų skirtumų nenustatyta, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Daugiau informacijos apie Victrelis skyrimą pažengusia kepenų liga sergantiems pacientams rasite 4.4 skyriuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Galutinės stadijos inkstų liga (angl. *ESRD*) sirgusių pacientų ir sveikų tiriamųjų organizme kliniškai reikšmingų farmakokinetikos parametrų skirtumų nenustatyta. Dialize bocepreviras nėra pašalinamas. Minėtiems pacientams ir pacientams, kuriems yra bet kokio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Su lytimi susijusių farmakokinetikos skirtumų III fazės klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams nestebėta.

Rasė

Victrelis populiacinės farmakokinetikos analizė parodė, kad rasė aiškios įtakos ekspozicijai nedaro.

Amžius

Victrelis populiacinės farmakokinetikos analizė parodė, kad amžius aiškios įtakos ekspozicijai nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

In vitro tyrimų su šunų Purkinje skaidulomis metu bocepreviras pailgino veikimo potencialo trukmę su atvirkštine dažnio priklausomybe. Šio radinio klinikinė reikšmė lieka neaiški.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimais parodyta, kad bocepreviras sukėlė sėklidžių degeneraciją žiurkių patinėliams, kai sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už susidarantią žmogaus organizme vartojant žmogui rekomenduojamomis terapinėmis dozėmis. Tokio poveikio pelėms ar beždžionėms nebuvo stebėta.

Atliekant rinkinį *in vitro* ar *in vivo* tyrimų, įskaitant bakterijų mutageniškumo, žmogaus periferinio kraujo limfocitų ir pelių smulkiabranduolių ląstelių tyrimus, bocepreviras genotoksinio poveikio nesukėlė.

Dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimais kancerogeninio poveikio nenustatyta, tačiau esant 5,7 karto didesnei sisteminėi ekspozicijai, nei susidaro žmogui vartojant rekomenduojamą gydymą dozę, statistiškai nereikšmingai pelėms padidėjo kepenų ląstelių adenomų dažnis. Žiurkėms adenomų ar karcinomų nestebėta. Manoma, kad šie kepenų ląstelių navikai galėjo atsirasti dėl fermentų sužadavimo, todėl žmogui tai nėra svarbu.

Įrodyta, kad bocepreviras ar jo metabolitai patenka į žindančių žiurkių patelių pieną. Apytikriai apskaičiuota krūtimi maitinamų žmogaus naujagimių ekspozicija bocepreviru yra mažesnė nei 1 % dozės.

Tyrimuose su žiurkėmis bocepreviras sukėlė grįžtamus poveikius žiurkių patelių vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi, kuomet ekspozicija buvo 1,2 karto didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme, vartojant rekomenduojamą terapinę dozę. Be to, buvo stebėtas sumažėjęs žiurkių patinėlių vaisingumas, labiausiai tikėtina, kaip sėklidžių degeneracijos pasekmė. Įrodyta, kad toksinės patelių bocepreviro dozės nei pelių, nei triušių jaunikliams embriotoksinio ar teratogeninio poveikio nedaro.

Tyrimuose su jaunomis žiurkėmis gauti duomenys rodo, kad bocepreviro farmakokinetika jaunų ir suaugusių žiurkių organizmuose gali skirtis, galimai dėl kai kurių metabolizmo kelių nebrandumo. Klinikinių duomenų apie vaikus nėra (žr. 4.2 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Natrio laurilsulfatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Pregelifikuotas krakmolai
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas:

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Raudonas spausdinimo rašalas:

Šelakas
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikymas vaistinėje

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikymas paciento namuose

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki tinkamumo laiko pabaigos;

Atminti

Ne ilgiau kaip 3 mėnesius vaistinį preparatą galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, bet ne ilgiau kaip iki tinkamumo laiko pabaigos. Po to vaistinį preparatą reikia sunaikinti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidri polichlorotrifluoretieno/PVC/aliuminio lizdinė plokštelė, kurios viename lizde yra 4 kietosios kapsulės. Ant kiekvieno lizdinės plokštelės lizdo yra karščių užlydytas nuplėšiamas dangtelis, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 3 tokie lizdai.

Pakuočių dydžiai: kartono dėžutė, kurioje yra 84 kapsulės, ir dauginė pakuotė, kurioje yra 336 kietosios kapsulės (4 dėžutės po 84 kapsules).
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. liepos 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. vasario 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie, tikėtina, skirs arba naudos Victrelis prieš tai bus gavę sveikatos priežiūros specialistams skirtos mokomosios medžiagos rinkinį, kurį sudaro:

- Gydytojo mokomoji medžiaga (GMM);
- Preparato charakteristikų santrauka (visa);
- Pakuotės lapelis.

GMM turi būti šios svabiausios dalys:

- Išsami informacija apie hematologinių sutrikimų pavojų (ypač anemiją), susijusį su Victrelis vartojimu, kurioje būtų aprašyti hematologinių sutrikimų atvejai pagal dažnį ir pasireiškimo laiką nuo gydymo pradžios bei susiję klinikiniai simptomai.

Neberregistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberregistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (su žydrų rėmeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Victrelis 200 mg kietosios kapsulės
bocepreviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg bocepreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Dauginė pakuotė, kurioje yra 336 (4 pakuotės po 84) kietosios kapsulės
84 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)



Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kapsulių iš lizdinės plokštelės išspausti negalima.
Vartoti valgio metu.
Vartoti 3 kartus per parą: ryte, po pietų ir vakare.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**Laikymas vaistinėje**

Laikyti šaldytuve.

Laikymas paciento namuose

- Laikyti šaldytuve iki tinkamumo laiko pabaigos.

ARBA

- Ne ilgiau kaip 3 mėnesius vaistą galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, bet ne ilgiau kaip iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/704/001 336 kietosios kapsulės

EU/1/11/704/002 84 kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Victrelis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

Neberregistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Vidinė kartono dėžutė – be žydrojo rėmelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Victrelis 200 mg kietosios kapsulės
bocepreviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg bocepreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

84 kietosios kapsulės. Dauginės pakuotės sudėtinė dalis, kurios atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS



Vartoti per burną.
Kapsulių iš lizdinės plokštelės išspausti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

- Laikyti šaldytuve iki tinkamumo laiko pabaigos.

ARBA

- Ne ilgiau kaip 3 mėnesius vaistą galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, bet ne ilgiau kaip iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/704/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Victrelis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Victrelis 200 mg kietosios kapsulės
bocepreviras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



Atidaryti čia

Nebereģistrēotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Victrelis 200 mg kietosios kapsulės Bocepreviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Victrelis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Victrelis
3. Kaip vartoti Victrelis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Victrelis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Victrelis ir kam jis vartojamas

Kas yra Victrelis

Victrelis sudėtyje yra veikli vaistinė medžiaga bocepreviras, kuri padeda kovoti prieš hepatito C viruso infekciją stabdydama šio viruso dauginimąsi. Victrelis visada turi būti vartojamas tik kartu su kitais dviem vaistais. Jie vadinami peginterferonu alfa ir ribavirinu. Victrelis vieną patį vartoti draudžiama.

Kam vartojamas Victrelis

Victrelis kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu suaugusiems pacientams yra naudojamas gydyti lėtinio hepatito C viruso infekciją (dar vadinamą HCV infekcija).

Victrelis galima gydyti suaugusius pacientus, kurių HCV infekcija dar nebuvo gydyta, arba kurie jau yra anksčiau vartoję vaistą, vadinamą „interferonu“ arba „pegiliuotu interferonu“.

Kaip Victrelis veikia

Victrelis slopina tiesioginę viruso replikaciją ir tokiu būdu prisideda sumažinant hepatito C viruso kiekį Jūsų organizme.

2. Kas žinotina prieš vartojant Victrelis

Victrelis kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu vartoti negalima, jeigu:

yra **alergija** boceprevirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardintos 6 skyriuje);

esate **nėščia**;

- Jums yra būklė, vadinama „autoimuniniu hepatitu“;
- vartojate bepridilį, pimizidą, lurazidoną, geriamąjį midazolamą, geriamąjį triazolamą, simvastatiną, lovastatiną, alfuzoziną, silodoziną, skalsių darinius (tokius kaip dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas ar metilergonovinas), lumefantriną, halofantriną, kvetiapiną ar tirozinkinazės inhibitorių.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, Victrelis nevartokite. Jei abejojate, prieš pradėdami vartoti Victrelis pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Priminimas. Prieš pradėdami vartoti Victrelis, perskaitykite peginterferono alfa ir ribavirino pakuočių lapelių skyrius „Vartoti negalima“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu:

- kada nors sirgote kraujo liga, tokia kaip **anemija** (kai nepakanka raudonųjų kraujo kūnelių, kurie po visą Jūsų organizmą išnešioja deguonį);
- kada nors sirgote kraujo liga, tokia kaip neutropenija (kuomet nepakanka tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių). Neutropenija sumažina organizmo gebėjimus kovoti su infekcijomis;
- kada nors sirgote kraujo liga, tokia kaip pancitopenija (kai nepakanka visų kraujo kūnelių kartu: trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių);
- esate arba anksčiau buvote užsikrėtęs (užsikrėtusi) hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti atidžiau stebėti Jūsų sveikatos būklę;
- Jūsų kepenų funkcija yra nepakankama;
- sergate dar ir kita **kepenų** liga, ne tik hepatito C viruso infekcija;
- esate užsikrėtęs **ŽIV** (žmogaus imunodeficito virusu) arba kada nors sirgote kokia nors imuninės sistemos liga;
- turite persodintų organų;
- ligą sukėlė kito, nei 1-asis, genotipo hepatito C virusas;
- ankstesnis Jūsų gydymas HCV proteazės inhibitoriais buvo nesėkmingas;
- Jūsų arba Jūsų šeimos nario širdies ritmas yra nereguliarus, ypač jei yra būklė, vadinama „QT intervalo pailgėjimu“;
- kraujyje yra mažai kalio (hipokalemija).

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių (arba jei kuo nors abejojate), prieš pradėdami vartoti Victrelis pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Victrelis, ribavirino ir peginterferono alfa deriniu gydomiems pacientams yra pastebėta sunkių alerginių reakcijų. Daugiau informacijos rasite skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Tyrimai

Gydytojas reguliariai paskirs Jums kraujo tyrimus. Jie atliekami dėl kelių priežasčių:

- tokiu būdu gydytojas sužino, ar gydymas yra Jums veiksmingas;
- padeda gydytojui nuspręsti, kiek ilgai Jums reikia vartoti Victrelis;
- patikrinami šalutiniai poveikiai.

Kiti vaistai ir Victrelis

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu, kad Jūs nevartotumėte Victrelis ir pasakytumėte savo gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- afizoziną ar silodoziną – jais gydomi padidėjusios prostatos sukelti simptomai;
- lepridilį – juo gydomos širdies ligos;
- pimozidą arba lurazidoną – juo gydomi psichinės sveikatos sutrikimai;
- geriamąjį midazolamą ar geriamąjį triazolamą – ramiamasis, vartojamas per burną;
- statinus – simvastatiną ar lovastatiną;
- skalsių darinius, tokius kaip dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas arba metilergonovinas – jais gydoma migrena arba klasteriniai galvos skausmai;
- lumefantriną ar halofantriną – vaistai nuo maliarijos;
- kvetiapiną (juo gydoma šizofrenija, bipolinis sutrikimas bei didysis depresinis sutrikimas)
- tirozinkinazės inhibitorių – juo gydomas vėžys.

Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, Victrelis nevartokite. Jei abejojate, prieš pradėdami vartoti Victrelis pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Be to, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

- kontraceptikus - drospironą;
- vaistus, stipriai sužadinančius CYP3A4 (tokius kaip antibiotikas rifampicinas arba prieštraukuliniai vaistai karbamazepinas, fenobarbitalis ar fenitoinas);
- vaistų nuo širdies ritmo sutrikimų – amjodaroną, chinidną;
- antimikrobinį vaistą – pentamidą;
- kai kuriuos neuroleptikus;
- priešgrybelinius vaistus - ketakonazolą, itrakonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą;
- ŽIV nenukloedidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių – efavirenzą, etraviriną;
- ŽIV proteazės inhibitorius – atazanavirą, darunavirą, lopinavirą, ritonavirą;
- į veną leidžiamus raminamuosius vaistus – benzodiazepinus (pvz., alprazolamą, midazolamą, triazolamą);
- imunosupresantus – takrolimužą, sirolimužą, ciklosporiną;
- tam tikrus statinus – atorvastatiną ar pravastatiną;
- metadoną;
- hormonų pakeičiamąją terapiją – vaistus, kurių sudėtyje yra estrogenų;
- kraujospūdį mažinančius vaistus - kalcio kanalų blokatorius (pvz., amlodipiną, diltiazemą, felodipiną, nikardipiną, nifedipiną, nizzoldipiną, verapamilį);
- padidėjusios prostatos sukeltus simptomus lengvinančius vaistus – doksa zociną ar tamsuloziną;
- varfariną ir kitus panašius vaistus, vadinamus vitamino K antagonistais. Vartojamus kraujui skystinti. Jūsų gydytojui gali reikėti dažniau atlikti Jūsų kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti, kaip gerai gali krešėti Jūsų kraujas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vartojant Victrelis ir ribaviriną būtina vengti nėštumo. Ribavirinas gali būt labai žalingas Jūsų negimusiam kūdikiui. Dėl to, jeigu yra bent mažiausia tikimybė pastoti, Jūs ir Jūsų lytinis partneris lytinių santykių metu privalote naudotis **specialiomis apsaugos priemonėmis**:

- jeigu esate ribaviriną vartojanti vaisinga **moteris**:

nėštumo testo rezultatas turi būti neigiamas prieš pradėdant gydymą, kiekvieną mėnesį gydymosi metu ir dar 4 mėnesius po gydymo pabaigos. Jūs privalote naudotis veiksmingomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis kol vartojate ribaviriną ir dar 4 mėnesius po gydymo pabaigos. Tai turite aptarti su savo gydytoju.

- jeigu esate ribaviriną vartojantis **vyras**:

su nėščia moterimi lytiškai santykiuoti galite tik **su prezervatyvu**. Tai sumažins galimybes ribavirinui patekti į moters organizmą. Jeigu Jūsų lytinė partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisinga, ji privalo nėštumo testą daryti kiekvieną mėnesį gydymosi metu ir dar 7 mėnesius po gydymo pabaigos. Jūs privalote naudotis veiksmingomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis kol vartojate ribaviriną ir dar 7 mėnesius po gydymo pabaigos. Tai turite aptarti su savo gydytoju.

Yra įmanoma, kad bocepreviras patenka į motinos pieną. Jeigu maitinate krūtimi, gydytojas Jums patars, ar nutraukti žindymą, ar žindymo metu Victrelis nevertoti.

Prinimimas. Prieš pradėdami vartoti Victrelis, taip pat perskaitykite ribavirino ir peginterferono alfa paklotės lapelių skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Victrelis neveikia Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto sudėtinis gydymas Victrelis, peginterferonu alfa ir ribavirinu gali sukelti nuovargį, alpulį, galvos sukimosi jausmą, kraujospūdžio pokyčius, minčių susipainiojimą ar neryškų matymą. Jeigu Jums taip nutinka, nevairuokite ir mechanizmų nevaldykite.

Victrelis sudėtyje yra laktozės

Victrelis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar nevirškinate tam tikrų cukraus rūšių (Jums nustatytas *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbicija), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Victrelis

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek reikia vartoti

Rekomenduojama Victrelis dozė yra po 4 kapsules tris kartus per parą (iš viso 12 kapsulių per parą). Gerkite kapsules ryte, po pietų ir vakare, valgydami ar lengvai užkandžiaudami. Vartojimas šio vaisto gali rimtai sumažinti Jūsų gydymo sėkmės tikimybę.

Kaip vartoti šį vaistą

- Norėdami išimti kapsulę, plėvelę su užrašu atplėškite, bet neišspauskite jos (išvengiant plėvelės plokštelės, nes tokiu būdu kapsulę galite sulaužyti).
- Šio vaisto kapsulę nurykite.
- Šį vaistą reikia vartoti valgio metu arba su lengvu užkandžiu.
- Victrelis visada yra vartojamas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu.
- Šių vaistų vartojimo trukmė priklausys nuo Jūsų organizmo atsako ir gydymo plano.

Priminimas. Prieš pradėdami vartoti Victrelis taip pat perskaitykite ribavirino ir peginterferono alfa pakuotės lapelių skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Ką daryti pavartojus per didelę Victrelis dozę?

Jei išgėrėte per didelę Victrelis dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite tiesiai į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Victrelis

- Jei pamiršote laiku išgerti dozę, o iki kitos dozės vartojimo laiko dar yra daugiau kaip 2 valandos, valgydami išgerkite pamirštąją dozę. Toliau vartokite kapsules, kaip įpratę.
- Tačiau, jei iki kitos dozės vartojimo laiko liko mažiau kaip 2 valandos, pamirštąją dozę praleiskite.
- Negalima vartoti daugiau dozės norint kompensuoti praleistas kapsules.

Jei turite bet kokių klausimų apie tai, ką daryti, pasitarkite su savo gydytoju.

Nustojus vartoti Victrelis

Nenustokite vartoti Victrelis, nebent taip Jums nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, nes gydymas gali tapti nebeveiksmingu.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinio poveikio reiškiniai, kurie gali nutikti vartojant šį vaistą, yra išvardyti žemiau.

Jei pastebėsite bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, daugiau Victrelis nevartokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:

- sunku kvėpuoti arba ryti, švokštimas, dilgėlinė, niežėjimas, veido, akių, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas – tai yra alerginės reakcijos požymiai.

Kiti šalutiniai reiškiniai yra:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Bendrieji: galvos skausmas, šaltkrėtis, karščiavimas, pykinimas, į gripą panašūs simptomai, apsvaigimo jausmas, energijos stoka, negalėjimas užmigti, blogas apetitas, kūno svorio sumažėjimas, dusulys.

Burna, nosis ar gerklė: kosulys, burnos sausumas, keistas skonis.

Oda ir plaukai: odos sausumas, niežėjimas, išbėrimas, plaukų slinkimas ar suplonėjimas.

Šnariai ir raumenys: neįprastas silpnumas, skausmingi ir patinę šnariai, su fiziniu krūviu nesusiję raumenų diegliai.

Skrandis ir žarnynas: viduriavimas, vėmimas.

Psichinės sveikatos sutrikimai: nerimo jutimas, gilaus liūdesio ar nereikalingumo jausmas (depresija), irzlumo, įtampos ar nerimastingumo jausmas.

Kraujas: mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija); raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (požymiai gali būti nuovargio jausmas, galvos skausmai, dusulys fizinio krūvio metu); mažas neutrofilų skaičius (neutropenija); mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (jo požymiai gali būti dažnesni nei įprastai pasitaikančios infekcinės ligos, įskaitant karščiavimą, stiprų šaltkrėtį, gerklės skausmą ar opeles burnoje).

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Bendrieji: drebulys, alpimas, sunku kvėpuoti, troškulys, sutrikęs miegas, pulsuojantis galvos skausmas, bloga savijauta, sukimosi jausmas.

Akys ar ausys: akių sausumas, skambėjimas ausyse, matymo pokyčiai.

Burna, nosis ar gerklė: burnos skausmas, dantų skausmas, skausmas ryjant, kraujavimas iš nosies, nosies užgulimas, uoslės pokyčiai, skausmingos ir škinės plokštelės burnoje, stipraus troškulio jutimas esant sausai burnai ar sausai odai, skrandžiukės, sprando ar balso stygų pabrinkimas, nepakankama skydliaukės veikla, burnos skausmas ar patinimas, deginimo ant liežuvio jutimas; tempimo ar pilnumo jausmas nosyje, skruostuose ar už akių, kartais lydymas pulsuojančios skausmo, karščiavimo ar nosies užgulimo (sinusitas).

Oda ir plaukai: šaltos opos, odos dilgsėjimas ar nutirpimas, susilpnėjęs lytėjimo jutimas, odos išbėrimas, odos išbėrimas iškilomis dėmėmis, raudona oda, raudonas iškilas odos išbėrimas, kartais su pilnomis pūlių pūslėmis; karšta, jautri ir raudona oda, kartais lydima karščiavimo ir šaltkrėčio; padidėjęs prakaitavimas; odos liga, pasireiškianti iškilais raudonos odos plotais, dažnai su žvilgančiais žvynais.

Šnariai ir raumenys: raumenų spazmai, nuovargio jausmas, raumenų silpnumas, šalčio jutimas, nugaros skausmas, sprando skausmas, skausmas rankose ar kojose.

Skrandis ir žarnynas: skrandžio ar viršutinės dešinės pilvo ar nugaros dalies skausmas, deginimo jutimas skrandyje, skrandžio negalavimas, pilvo pūtimo jutimas, raugulys (raugėjimas).

Išangė: „dujų išsiskyrimas“ (vidurių pūtimas); hemorojus; sunku tuštintis (vidurių užkietėjimas).

Šlapimo sistema: dažnesnis nei įprastai poreikis šlapintis.

Lytinė sistema: lytinio potraukio susilpnėjimas, sunku pasiekti ar išlaikyti erekciją.

Psichinės sveikatos sutrikimai: nuotaikos pokyčiai, sujaudinimo jausmas, atminties praradimas, sunku susikaupti.

Krūtinė: sunku kvėpuoti, diskomfortas krūtinėje, krūtinės skausmas, sunkumo jausmas krūtinėje, lydymas dusulio ar švokštimo.

Širdis ar kraujotaka: dažnas ar netolygus širdies plakimas, aukštas ar žemas kraujospūdis.

Kraujas: trombocitų skaičiaus sumažėjimas, kurio požymiai gali būti dažnesnis nei įprastai kraujavimas ar kraujosruvos, didelis cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje, didelis trigliceridų kiekis kraujyje, didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, mažas visų kraujo kūnelių (trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių) skaičius; sunkus neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (agranulocitozė).

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų)

Bendrieji: apsvaigimas, artritas, padidėjęs polinkis kraujuoti; patinę kaklo, pažasties ar kirkšnies limfmazgiai, stiprus deginantis ar duriantis skausmas, padidėjęs jautrumas šviesai, garsui, prisilietimui ar to paties skonio maistui, diabetas.

Akys ar ausys: rausva akis; akies skausmas, prikurtimas, sunku girdėti, patinimas aplink akies voką, padidėjęs ašarojimas, skysčio tekėjimas iš akies ar ausies, nenormalus jutimas aplink akį, raudona dėmė ant akies baltymo, odos ar akies baltymo pageltimas.

Burna, nosis ar gerklė: užkimimas, gerklės ar lūpų sausumas, skausmingos ar kraujuojančios dantenos, dantų jautrumas ar skausmas, patinęs, išblyškęs ar išopėjęs liežuvis, pūslėlės ant liežuvio, stiprus skausmas ryjant, skausmas krūtinėje netoli plaučių; krūtinės skausmas sustiprėja giliai įkvėpus, nevaldomas seilėtekis, per didelė skydliaukės veikla.

Oda ir plaukai: dilgėlinė, atviros opos, nepakantumas karščiui, ryškiai raudonas veidas, išblyškęs veidas, geltona oda, saulės šviesos sukeltas išbėrimas, nenormalus žaizdų gijimas.

Pėdos, plaštakos, kojos ar rankos: skausmo, nutirpimo, dilgsėjimo ar pašiurpimo jutimas; kraujo krešuliai venose; šąlančios rankos ar kojos; skausmingas sąnarių, dažniausia kojų, uždegimas (podagra).

Skrandis ir žarnynas: apatinės pilvo dalies skausmas, kasos uždegimas.

Šlapimo sistema: skausmingas šlapinimasis, deginimo jutimas ar sunku pasišlapinti; naktį reikia keletą kartų atsikelti šlapintis.

Tiesioji žarna ar išangė: išangės niežėjimas, negalėjimas pasituštinti ar pakitusios spalvos išmatos, dažnesnis tuštinimasis, kraujavimas iš išangės.

Lytinė sistema: dingusios mėnesinės, gausios ar pailgėjusios mėnesinės, kraujavimas iš gimdos (t.y., ilgiau kaip 7 dienas trunkantis arba pernelyg gausus kraujavimas neregulariais ar dažnesniais, nei įprastai, intervalais; kraujavimas vėl atsiranda moteriai po mėnopaūzės, kuriai ciklinis kraujavimas baigėsi bent prieš 6 mėnesius – 1 metus).

Psichinės sveikatos sutrikimai: pyktis, priešiškas požiūris ar elgesys, grasinantis elgesys, piktnaudžiavimas narkotinėmis medžiagomis, nenormalus elgesys, minčių susipainiojimo jausmas, mintys apie savižudybę, staigus baimės ar baimingumo sustiprėjimas, jausmas, kad esate persekiojami, sunku spręsti problemas.

Raumenys: kaulų skausmas, vietinis ar išplitęs skausmas.

Krūtinė: plaučių uždegimas.

Širdis ar kraujotaka: nenormalus ar greitas širdies plakimas; blogos kraujo apytakos širdyje sukelta širdies liga.

Kraujas: maža kalio koncentracija kraujyje, didelė kalcio koncentracija kraujyje.

Reti (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų)

Bendrieji: sunku kvėpuoti arba ryti, skydliaukės navikas, infekcija kraujyje, patinimas ar gumbai kūno organuose, didėjanti raumenų paralyžių sukianti liga, smegenų liga, kurios požymiai gali būti galvos skausmas ir karščiavimas, kūno dalies paralyžius, sustabarėjęs kaklas ar jautrumas šviesai.

Akys ar ausys: ausies skausmas.

Oda ir plaukai: odos paraudimas, bakterinė odos infekcija.

Skrandis ir žarnynas: maisto virškinimo sutrikimai, vėmimas krauju, vėmimas, viduriavimas, stiprus skrandžio (pilvo) skausmas pilvo viršutiniame dešiniajame kampe.

Lytinė sistema: spermos kiekio sumažėjimas.

Psichinės sveikatos sutrikimai: nuotaikos pokyčiai; jausmas, kad mano gyvenimas griūva; nesąmoningų daiktų matymas, jutimas ar girdėjimas (haliucinacijos); mintys apie savižudybę (suičidinės), bandymas nusižudyti; perdėtos laimės pojūtis (manija) ir po to gilus liūdesio ir nereikalingumo pojūtis.

Krūtinė: dusulys gulint, sunki plaučių infekcija, tokia kaip plaučių uždegimas, aštrūs krūtinės skausmai, kurie pasunkėja kvėpuojant, skausmas už krūtinkaulio, kuris gali plisti į sprandą ir pečius.

Širdis ar kraujotaka: širdies priepuolis, kvėpavimo sustojimas, kraujo krešulys kojoje ar rankoje, sumažėjusi kraujotaka tam tikrose galvos smegenų dalyse (pvz., svaigulys, dvejinimasis akyse arba abiejų kūno pusių silpnumas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Oda ir plaukai: sunkus išbėrimas, kuris gali būti kartu su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių) skaičiaus padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ar plaučiams (reakcija, kuri vadinama *DRESS*, angl. *drug rash*)

with eosinophilia and systemic symptoms), sunki odos reakcija, pasireiškianti odos pūslėjimu ar nusilupimu (reakcija, vadinama *Stevens-Johnson* sindromu).

Inkstai: inkstų veiklos sutrikimas (baigus gydymą dažniausiai praeidavo savaime).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Victrelis

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po Tinka iki/EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikymas vaistinėje

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikymas paciento namuose

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki tinkamumo laiko pabaigos.

ARBA

- Ne ilgiau kaip 3 mėnesius vaistą galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, bet ne ilgiau kaip iki tinkamumo laiko pabaigos. Po to vaistą reikia sunaikinti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitineis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Victrelis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bocepreviras. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg bocepreviro.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio laurilsulfatas, mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska, pregelifikuotas krakmolai, magnio stearatas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), želatina ir šelakas.

Victrelis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietosios kapsulės sudarytos iš gelsvai rudo kapsulės dangtelio, ant kurio raudonu rašalu atspausdintas „MSD“ logotipas, ir balkšvo kapsulės korpuso, ant kurio raudonu rašalu atspausdinta „314“.

Nuplėšama lizdinė plokštelė, kurioje yra 12 kietųjų kapsulių (3 lizdai po 4 kapsules).

Pakuotė dydžiai: kartono dėžutė, kurioje yra 84 kapsulės, ir dauginė pakuotė, kurioje yra 336 kietosios kapsulės (4 dėžutės po 84 kapsules).

Gal būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotoją atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 6600
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/MM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.