

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Victrelis 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 200 mg boceprevīra (*boceprevir*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 56 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulai ir dzeltenbrūns, necaurspīdīgs vāciņš, uz kura ar sarkanu tinti uzdrukāts "MSD" logotips, un pelēkbalts, necaurspīdīgs korpus, uz kura ar sarkanu tinti uzdrukāts kods "214".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Victrelis indicēts 1. genotipa C hepatīta vīrusa (HCV) hroniskas infekcijas ārstēšanai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu pieaugušiem pacientiem ar kompensētu aknu slimību, kuriem terapija iepriekš nav veikta vai iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Victrelis jāsāc un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

Devas

Victrelis jālieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Pirms sākt terapiju ar Victrelis, jāiepazīstas ar alfa peginterferona un ribavirīna (PR) zāļu aprakstu.

Ieteicamā Victrelis deva ir 800 mg iekšķīgi trīs reizes dienā kopā ar pārtiku (maltīti vai vieglu uzturu). Maksimālā Victrelis dienas deva ir 2400 mg. Lietošana bez uztura varētu būt saistīta ar iedarbības zudumu suboptimālas koncentrācijas dēļ.

Pacienti bez cirozes, kas iepriekš nav ārstēti vai kam iepriekš veikta terapija bijusi neveiksmīga
Ielācīti sniegtie ieteikumi par devām dažām apakšgrupām atšķirtas no devām, kas pētītas 3. fāzes pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabula

Terapijas ilgums, izmantojot atbildes reakcijas noteiktas terapijas (*Response-Guided Therapy; RGT*) vadlīnijas pacientiem bez cirozes, kam iepriekš nav veikta ārstēšana vai kam iepriekš ārstēšana ar interferonu un ribavirīnu ir bijusi neveiksmīga

| | NOVĒRTĒJUMS* (HCV RNS rezultāti [†]) | | RĪCĪBA |
|---|---|-----------------------|---|
| | 8. ārstēšanas nedēļā | 24. ārstēšanas nedēļā | |
| Iepriekš neārstēti pacienti | Nav nosakāmi | Nav nosakāmi | <p>Ārstēšanas ilgums = 28 nedēļas</p> <ol style="list-style-type: none"> Lietot alfa peginterferonu un ribavirīnu pirmās četras nedēļas un pēc tam turpināt visu triju zāļu lietošanu (alfa peginterferonu un ribavirīnu (PR + Victrelis), un pabeigt lietošanu 28. ārstēšanas nedēļas beigās (28. ĀN). |
| | Nosakāmi | Nav nosakāmi | <p>Ārstēšanas ilgums = 48 nedēļas[‡]</p> <ol style="list-style-type: none"> Lietot alfa peginterferonu un ribavirīnu pirmās četras nedēļas un pēc tam turpināt visu triju zāļu lietošanu (PR + Victrelis) un pabeigt lietošanu 36. ĀN un pēc tam lietot alfa peginterferonu un ribavirīnu un pabeigt lietošanu 48. ārstēšanas nedēļas beigās. |
| Pacienti, kuriem iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga | Nav nosakāmi | Nav nosakāmi | <p>Ārstēšanas ilgums = 48 nedēļas</p> <ol style="list-style-type: none"> Lietot alfa peginterferonu un ribavirīnu pirmās četras nedēļas un pēc tam turpināt visu triju zāļu lietošanu (PR + Victrelis) un pabeigt lietošanu 36. ĀN un pēc tam lietot alfa peginterferonu un ribavirīnu un pabeigt lietošanu 48. ārstēšanas nedēļas beigās. |
| | Nosakāmi | Nav nosakāmi | <ol style="list-style-type: none"> turpināt visu triju zāļu lietošanu (PR + Victrelis) un pabeigt lietošanu 36. ĀN un pēc tam lietot alfa peginterferonu un ribavirīnu un pabeigt lietošanu 48. ārstēšanas nedēļas beigās. |

***Pārtraukšanas nosacījumi**

Ja pacientam ar C hepatīta vīrusu ribonukleīnskābes līmenis (HCV RNS) 8. ārstēšanas nedēļas beigās pārsniedz vai līdzinās 1000 SV/ml; jāpārtrauc triju zāļu kombinācijas lietošana.

Ja pacientam HCV-RNS 12. ārstēšanas nedēļas beigās pārsniedz vai līdzinās 100 SV/ml; jāpārtrauc triju zāļu kombinācijas lietošana.

Ja pacientam 24. ĀN ir apstiprināts, nosakāms HCV-RNS līmenis; tad pārtrauc triju līdzekļu kombinācijas lietošanu.

[†] Klīniskajos pētījumos HCV-RNS plazmā tika noteikts ar *Roche COBAS Taqman 2.0* testu, kura noteikšanas robežvērtība ir 9,3 SV/ml un kvantitatīvās noteikšanas robežvērtība ir 25 SV/ml.

[‡] Šī shēma ir pārbaudīta tikai iepriekš ārstētiem pacientiem ar vēlīnu atbildes reakciju (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Visi cirozes slimnieki un pacienti bez atbildes reakcijas

- Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 48 nedēļas: 4 nedēļas divu komponentu terapija ar alfa peginterferonu + ribavirīnu un 44 nedēļas triju komponentu terapija ar alfa peginterferonu + ribavirīnu + Victrelis (skatīt pārtraukšanas nosacījumus visiem pacientiem, 1. tabula).
 - o Triju komponentu terapijas ilgums pēc pirmajām 4 divkāršās terapijas nedēļām nedrīkst būt mazāks par 32 nedēļām. Ņemot vērā palielināto blakusparādību risku, lietojot Victrelis (nozīmīga anēmija), gadījumā ja pacients nepanes ārstēšanu, jāapsver iespēja pēdējās 12 ārstēšanas nedēļas triju komponentu terapijas vietā izmantot divu komponentu terapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Papildu informāciju par Victrelis lietošanu pacientiem ar progresējošu aknu slimību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pacienti ar vāju atbildes reakciju pret interferonu

Pacientiem ar vāju atbildes reakciju pret interferonu (kas tika definēta kā HCV-RNS samazinājums 4. ĀN par $< 1\text{-log}_{10}$), triju komponentu terapijas lietošanu vajadzētu izvērtēt katrā gadījumā individuāli, jo iespējamība panākt stabilu virusoloģisko atbildes reakciju (SVR) ar triju komponentu terapiju šiem pacientiem ir zemāka (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja pacients aizmirst ieņemt devu un laiks līdz nākamās devas lietošanai ir mazāks nekā 2 stundas, aizmirstā deva jāizlaiž.

Ja pacients aizmirst ieņemt devu un laiks līdz nākamās devas lietošanai ir vairāk nekā 2 stundas, aizmirstā deva jālieto kopā ar pārtiku un tad jāturpina parastā lietošanas shēma.

Devas mazināšana

Victrelis devas mazināšana nav ieteicama.

Ja pacientam rodas ar alfa peginterferonu un/vai ribavirīnu saistīta nopietna nevēlama blakusparādība, alfa peginterferona un/vai ribavirīna deva ir jāsamazina. Sīkāku informāciju, kā samazināt alfa peginterferona un/vai ribavirīna devu un/vai pārtraukt šo līdzekļu lietošanu, skatīt alfa peginterferona un ribavirīna zāļu aprakstā. Victrelis nedrīkst lietot tad, ja vienlaikus netiek lietots alfa peginterferons un ribavirīns.

Pārtraukšanas nosacījumi

Ieteicama terapijas pārtraukšana visiem pacientiem, kam 1) HCV-RNS līmenis 8. ārstēšanas nedēļas beigās pārsniedz vai līdzinās 1000 SV/ml; vai 2) HCV-RNS līmenis 12. ārstēšanas nedēļas beigās pārsniedz vai līdzinās 100 SV/ml; vai 3) 24. ĀN ir apstiprināts, nosakāms HCV-RNS līmenis.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Boceprevīrs klīniskajos pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma nepiedalījās pietiekamā skaitā, lai varētu noteikt, vai gados vecāku un gados jaunāku pētījuma dalībnieku reakcija pret terapiju atšķiras. Cita klīniskā pieredze neuzrāda gados vecāku un jaunāku pacientu reakcijas atšķirības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar jebkuras pakāpes nieru darbības traucējumiem Victrelis devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem Victrelis devas pielāgošana nav nepieciešama. Boceprevīrs nav pētīts pacientiem ar dekompensētu cirozi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Papildu informāciju par Victrelis lietošanu pacientiem ar progresējošu aknu slimību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Victrelis drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lai izņemtu šīs cietās kapsulas, jāatlopa blistera folija. Victrelis jālieto iekšķīgi kopā ar pārtiku (maltīti vai vieglu uzkodu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar autoimūnu hepatītu.
- Vienlaikus ar citām zālēm, kuru klīrenss stipri atkarīgs no CYP3A4/5, tad, ja palielinās to koncentrācija plazmā ir saistīta ar nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām komplikācijām, piemēram, perorālu midazolāmu un triazolāmu, bepridilu, pimozīdu, lurazidonu, lumirātrīnu, halofantrīnu, tirozīnkināzes inhibitoriem, simvastatīnu, lovastatīnu, kvetiapīnu, olfuzonīnu, silodosīnu un melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumiem (dihidroergotamīnu, ergonovīnu, ergotamīnu, metilergonovīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Papildus informāciju skatīt alfa peginterferona un ribavirīna zāļu aprakstā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Anēmija

Alfa peginterferona un ribavirīna terapijas laikā saņemti ziņojumi par anēmijas parādīšanos līdz 4. ārstēšanas nedēļai. Salīdzinājumā ar standarta terapiju boceprevīra pievienošana terapijai ar alfa peginterferonu un ribavirīnu ir saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas papildu pazeminājumu serumā par aptuveni 1 g/dl līdz 8. ārstēšanas nedēļai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos, kuros Victrelis lietoja kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, vidējais laiks no terapijas uzsākšanas līdz hemoglobīna līmeņa pazāka par 10 g/dl sasniegšanai, salīdzinot ar atsevišķi lietotu alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, bija līdzīgs (attiecīgi 71 diena diapazonā no 15-337 dienām un 71 diena diapazonā no 8-337 dienām). Pirms terapijas uzsākšanas, pēc 2., 4., 8. un 12. ārstēšanas nedēļas un turpmāk atkarībā no klīniskās vajadzības jānosaka pilna asins aina (ar diferencēto leukocītu formulu). Ja hemoglobīna koncentrācija ir < 10 g/dl (vai < 6,2 mmol/l), var būt nepieciešama anēmijas ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ribavirīna devas samazināšana ir vēlamā terapijas stratēģija ar ārstēšanu saistītas anēmijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Informāciju par ribavirīna devas mazināšanu un/vai lietošanas pilnīgu izbeigšanu skatīt ribavirīna zāļu aprakstā. Ja nepieciešama ribavirīna lietošanas pilnīga izbeigšana, tad jāpārtrauc arī alfa-2b peginterferona un Victrelis lietošana.

Pētījumā, kurā salīdzināja ribavirīna devas samazināšanu un eritropoēzi stimulējošu zāļu lietošanu ar ārstēšanu saistītas anēmijas gadījumā, eritropoēzi stimulējošu zāļu lietošana tika saistīta ar paaugstinātu trombembolijas risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Neitropēnija

Boceprevīra pievienošana alfa-2b peginterferonam un ribavirīnam palielināja neitropēnijas un 3.–4. pakāpes neitropēnijas sastopamību salīdzinājumā ar gadījumiem, kad lietots tikai alfa-2b peginterferons un ribavirīns (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Salīdzinājumā ar kontroles grupu, grupās, kas saņem boceprevīru saturošas shēmas, ir lielāka smagu vai dzīvībai bīstamu infekciju rašanās tendence. Pirms terapijas uzsākšanas, pēc 2, 4, 8 un 12

ārstēšanas nedēļām un turpmāk atkarībā no klīniskās vajadzības jānosaka pilna asins aina (ar diferencēto leikocītu formulu). Samazinoties neitrofilo leikocītu daudzumam var būt nepieciešama ribavirīna devas mazināšana vai lietošanas pilnīga izbeigšana. Ja nepieciešama ribavirīna lietošanas pilnīga izbeigšana, tad jāpārtrauc arī alfa-2b peginterferona un Victrelis lietošana. Infekcijas ieteicams nekavējoties novērtēt un ārstēt.

Lietošana kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu salīdzinājumā ar alfa-2b peginterferonu
Salīdzinājumā ar boceprevīru un alfa-2b peginterferona un ribavirīna kombināciju, boceprevīra kombinācija ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu bija saistīta ar lielāku neitropēnijas (tostarp 4. pakāpes neitropēnijas) un infekciju sastopamību.

Lūdzu, skatiet alfa peginterferona zāļu aprakstu.

Pancitopēnija

Saņemti ziņojumi par pancitopēniju pacientiem, kas saņēmuši Victrelis kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Pirms terapijas uzsākšanas, pēc 2, 4, 8 un 12 ārstēšanas nedēļām un turpmāk atkarībā no klīniskās vajadzības jānosaka pilna asins aina (ar diferencēto leikocītu formulu).

Paaugstināta jutība

Victrelis, alfa peginterferona un ribavirīna kombinētas terapijas laikā tiek novērotas nopietnas, akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioneirotiskā tūska). Gadījumā, ja rodas šāda reakcija, kombinēto terapiju jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša terapija (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar progresējošu aknu slimību

Victrelis drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, pacientiem ar dekompensētu cirozi nav pētīta.

Lūdzu skatīt alfa peginterferona zāļu aprakstā kontraindikācijas pacientiem ar dekompensētu aknu slimību.

Hipoalbuminēmija un zems trombocītu līmenis, kā arī smaga infekcija ir identificēti kā prognostiskie faktori aknu slimību smagām komplikācijām.

Victrelis lietošana kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu nav ieteicama pacientiem ar trombocītu skaitu $< 100\,000/\text{mm}^3$ un/vai albumīna līmeni serumā $< 35\text{ g/l}$ un/vai koagulopātijas pazīmēm (Starptautiskais standartizētais koeficients (INR) $> 1,7$). Ja terapija tiek uzsākta, rūpīgi jānovēro infekcijas un aknu funkcijas pasliktināšanās pazīmes.

Drospirenonu saturošas zāles

Pacientiem, kas lieto drospirenonu saturošas zāles, jāievēro piesardzība, ja viņām ir nosliece uz hiperkaliēmiju, kā arī pacientēm, kas lieto kālijsaudzējošus diurētiskos līdzekļus. Jāapsver citu pretapaugļošanās līdzekļu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Monoterapija ar HCV proteāzi

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu rezultātiem, Victrelis nedrīkst lietot monoterapijā, jo tad, ja netiek lietota anti-HCV līdzekļu kombinācija, ir liela rezistences pastiprināšanās varbūtība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav zināms, kāda ir Victrelis lietošanas ietekme uz vēlāk lietotu HCV proteāzes inhibitoru, tai skaitā atkārtotas Victrelis terapijas, aktivitāti.

Laboratoriskie izmeklējumi

Skatīt alfa peginterferona un ribavirīna zāļu aprakstā ieteiktos laboratoriskos izmeklējumus pirms terapijas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas, ieskaitot hematoloģiskos, bioķīmiskos (tajā skaitā aknu funkcionālo testu) izmeklējumus un grūtniecības testu.

HCV-RNS līmenis jāpārbauda ārstēšanas 8, 12 un 24 nedēļā un turpmāk atkarībā no klīniskās vajadzības.

Pirms terapijas uzsākšanas, pēc 2, 4, 8 un 12 ārstēšanas nedēļām un turpmāk atkarībā no klīniskās vajadzības jānosaka pilna asins aina (ar diferencēto leikocītu formulu).

Lietošana pacientiem ar vienlaikus HIV infekciju

Boceprevīra lietošana kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu tika novērtēta kopumā 98 pacientiem (64 pacienti lietoja boceprevīru), kas vienlaikus inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) un HCV 1. genotipu, kuriem hroniska HCV infekcija nebija iepriekš ārstēta (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Datus par zāļu mijiedarbību starp antiretrovirāliem līdzekļiem skatīt 4.5. apakšpunktu.

Lietošana pacientiem ar vienlaikus HBV infekciju

Drošums un efektivitāte, lietojot Victrelis atsevišķi vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu hroniskas 1. genotipa C hepatīta infekcijas ārstēšanai pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un HCV, nav pētīta.

Ir ziņots par B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācijas gadījumiem, dažiem no tiem bija letāli, tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam, kas nav kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Ziņots arī par dažiem gadījumiem ar interferonu ārstētiem pacientiem, kas bija vienlaicīgi inficēti ar B un C hepatīta vīrusiem (vai rāc informācijas par HBV reaktivāciju pacientiem ar vienlaicīgu HCV/HBV infekciju, kas ārstēta ar interferonu, skatīt alfa peginterferona zāļu aprakstā). Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic HBV skrīnings. Ar HBV/HCV vienlaicīgi inficētiem pacientiem ir HBV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajam klīniskajam vadlīnijam.

Lietošana pacientiem, kam veikta orgāna transplantācija

Drošums un efektivitāte, lietojot Victrelis atsevišķi vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu hroniskas 1. genotipa C hepatīta infekcijas ārstēšanai pacientiem, kam veikta aknu vai kāda cita orgāna transplantācija, nav pētīta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar cita, nevis 1. genotipa HCV infekciju

Drošums un efektivitāte, lietojot Victrelis atsevišķi vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu hroniskas cita, nevis 1. genotipa C hepatīta infekcijas ārstēšanai nav noteikta.

Lietošana pacientiem, kam iepriekš ārstēšana ar HCV proteāzes inhibitoru bijusi neveiksmīga

Drošums un efektivitāte, lietojot Victrelis atsevišķi vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu hroniskas 1. genotipa C hepatīta infekcijas ārstēšanai pacientiem, kam iepriekš veiktā terapija ar Victrelis vai citiem HCV proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga, nav pētīta.

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Vienlaicīga Victrelis un spēcīgu CYP3A4 induktoru (rifampicīna, karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna) lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alfa-1 adrenoreceptoru antagonisti

Vitreliis lietošana vienlaikus ar alfuzosīnu un silodosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Vitreliis lietošana vienlaikus ar doksazosīnu un tamsulosīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Proaritmiska ietekme

Pieejamie dati (skatīt 5.3. apakšpunktu) liecina, ka jāievēro piesardzība pacientiem, kam ir QT intervāla pagarināšanās risks (garš iedzimts QT intervāls, hipokaliēmija).

Lietošana pacientiem ar reti sastopamiem pārmantotiem traucējumiem

Vitreliis satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vitreliis ir spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors. Galvenokārt CYP3A4/5 metabolizētas zāles, lietojot kopā ar Vitreliis, var palielināties to kopējā koncentrācija, kas var pastiprināt vai pagarināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 2. tabulu). Citus CYP450 enzīmus Vitreliis neinhibē un neinducē.

Pierādīts, ka boceprevīrs *in vitro* ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēzī rezistentā proteīna (BCRP) substrāts. Šo transporta olbaltumu inhibitori var palielināt boceprevīra koncentrāciju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Klīniskā mijiedarbības pētījumā, lietojot digoksīnu, tika pierādīts, ka boceprevīrs ir mērens P-gp inhibitors *in vivo*, palielinot digoksīna iedarbību par 19%. Jāparedz P-gp transportētājproteīnu substrātu, piemēram, digoksīna vai dabigatrāna, koncentrācijas palielināšanās plazmā (skatīt 2. tabulu).

Vitreliis metabolismu daļēji veic CYP3A4/5. Vitreliis lietošana vienlaikus ar zālēm, kas inducē vai inhibē CYP3A4/5, var pastiprināt vai samazināt Vitreliis kopējo koncentrāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vitreliis lietošana kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu ir kontrindicēta vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss ir stipri atkarīgs no CYP3A4/5 un kuru koncentrācijas palielināšanās plazmā var būt saistīta ar nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām komplikācijām, piemēram, perorālu midazolāmu un triazolāmu, bepridilu, pimoziolu, krazidonu, lumefantrīnu, halofantrīnu, tirozīnkināzes inhibitoriem, simvastatīnu, lovastatīnu, kvetiapīnu, alfuzosīnu, silodosīnu un melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumiem (dihidroergotamīnu, ergonovīnu, ergotamīnu, un metilergonovīnu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Boceprevīru primāri metabolizē aldoketoreduktāze (AKR). Zāļu mijiedarbības pētījumos, kas veikti ar AKR inhibitoriem d flunisālu un ibuprofēnu, boceprevīra koncentrācija nepalielinājās līdz klīniski nozīmīgam apjomam. Vitreliis drīkst lietot vienlaikus ar AKR inhibitoriem.

Vitreliis lietošana vienlaikus ar rifampicīnu vai pretkrampju līdzekļiem (piemēram, fenitoīnu, fenobarbitālu vai karbamazepīnu) var nozīmīgi samazināt boceprevīra koncentrāciju plazmā. Dati nav pieejami, tādēļ boceprevīra kombinācija ar šīm zālēm nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vitreliis lietošana vienlaikus ar doksazosīnu un tamsulosīnu var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Boceprevīra kombinācija ar šīm zālēm nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, lietojot zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, piemēram, amiodaronu, hinidīnu, metadonu, pentamidīnu un dažus neiroleptiskos līdzekļus.

Tā kā ārstēšanas laikā ar Vitreliis var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (INR – *International Normalised Ratio*) rādītāju uzraudzība pacientiem, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem.

2. tabulā norādīti dozēšanas ieteikumi atkarībā no zāļu mijiedarbības ar Victrelis. Šie ieteikumi pamatoti vai nu ar zāļu mijiedarbības pētījumiem (atzīmēti ar *) vai prognozētām mijiedarbībām sakarā ar paredzamās mijiedarbības stiprumu un būtiskas blakusparādības iespējamību vai iedarbības zudumu.

Procentu izmaiņas un bultas (\uparrow = palielinājums, \downarrow = samazinājums, \leftrightarrow = nav ietekmes) tiek izmantotas, lai parādītu katra farmakokinētikas rādītāja stipuma un virziena vidējās aprēķinātās vērtības pārmaiņas.

2. tabula
Informācija par farmakokinētisko mijiedarbību

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par pienācīgu lietošanu |
|--|--|---|
| PRETSĀPJU LĪDZEKĻI | | |
| <i>Narkotiskie pretsāpju līdzekļi/ atkarība no opioīdiem</i> | | |
| Buprenorfīns/naloksons* (buprenorfīns/naloksons pa 8/2 – 24/6 mg dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | buprenorfīna AUC \uparrow 19% buprenorfīna C_{max} \uparrow 18% buprenorfīna C_{min} \uparrow 31% naloksona AUC \uparrow 33% naloksona C_{max} \uparrow 9% (CYP3A inhibīcija) | Nav ieteicama buprenorfīna/naloksona vai Victrelis devas pieāgošana. Pacienti jānovēro, vai saistībā ar buprenorfīna lietošanu nerodas opioīdu izraisītas toksicitātes pazīmes. |
| Metadons* (metadons pa 20-150 mg dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | R- metadona AUC \downarrow 15% R- metadona C_{max} \downarrow 10% R- metadona C_{min} \downarrow 19% S- metadona AUC \downarrow 22% S- metadona C_{max} \downarrow 17% S- metadona C_{min} \downarrow 26% | Atsevišķiem pacientiem, sākot vai pārtraucot Victrelis lietošanu, var būt nepieciešama papildus metadona devas titrēšana, lai nodrošinātu metadona klīnisko iedarbību. |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|---|---|---|
| <i>ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI</i> | | |
| Digoksīns* (0,25 mg digoksīna reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | digoksīna AUC ↑ 19% digoksīna C _{max} ↑ 18% (ietekme uz P-gp transportu zarnās) | Nav ieteicama digoksīna vai Victrelis devas pielāgošana. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, atbilstoši jānovēro. |
| <i>ANTIDEPRESANTI</i> | | |
| Escitaloprāms* (escitaloprāma 10 mg reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 9% boceprevīra C _{max} ↑ 2% escitaloprāma AUC ↓ 21% escitaloprāma C _{max} ↓ 19% | Escitaloprāma iedarbība nedaudz samazinās, ja to lieto kopā ar Victrelis. Priekšlaikus escitaloprāma deva nav jāpielāgo, bet devu varētu būt nepieciešams pielāgot atbilstošā klīniskajai iedarbībai. |
| <i>PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI</i> | | |
| Pretsēnīšu līdzekļi | | |
| Ketokonazols* (ketokonazols pa 400 mg divas reizes dienā + Victrelis viena 400 mg deva) Itrakonazols, posakonazols, vorikonazols | boceprevīra AUC ↑ 131% boceprevīra C _{max} ↑ 41% boceprevīra C _{min} N/A (CYP3A inhibīcija un/vai P-gp inhibīcija) Nav ieteikts | Jāievēro piesardzība, boceprevīru kombinējot ar ketokonazolu vai azolu grupas pretseņīšu līdzekļiem (itakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu). |
| Antiretrovirālie līdzekļi | | |
| <i>HIV nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i> | | |
| Tenofovīrs* (tenofovīrs pa 300 mg dienā + Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↑ 8%** boceprevīra C _{max} ↑ 5% boceprevīra C _{min} ↑ 8% tenofovīra AUC ↑ 5% tenofovīra C _{max} ↑ 32% | Nav nepieciešama Victrelis vai tenofovīra devas pielāgošana. |
| <i>HIV nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i> | | |
| Efavirens* (efavirens pa 600 mg dienā + Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 19%** boceprevīra C _{max} ↓ 8% boceprevīra C _{min} ↓ 44% efavirens AUC ↑ 20% efavirens C _{max} ↑ 11% (CYP3A indukcija – iedarbība uz boceprevīru) | Lietojot kopā ar efavirensu, bija samazināta Victrelis koncentrācija plazmā pirms nākamās tā devas lietošanas. Klīniskā nozīme šim novērotajam Victrelis koncentrācijas samazinājumam pirms nākamās devas lietošanas nav tieši vērtēta. |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|---|--|--|
| Etravirīns* (etravirīns 200 mg ik pēc 12 stundām + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↑ 10% boceprevīra C _{max} ↑ 10% boceprevīra C _{min} ↓ 12% etravirīna AUC ↓ 23% etravirīna C _{max} ↓ 24% etravirīna C _{min} ↓ 29% | Etravirīna farmakokinētisko rādītāju samazināšanās un boceprevīra C _{min} klīniskā nozīme, lietojot kopā ar HIV pretvīrusu zālēm, kuras arī ietekmē etravirīna un/vai boceprevīra farmakokinētiku, nav tikusi tieši vērtēta. Ieteicama pastiprināta klīniska un laboratoriska HIV un HCV nomākuma kontrole. |
| Rilpivirīns* (rilpivirīns 25 mg ik pēc 24 stundām + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 6%** boceprevīra C _{max} ↓ 2% boceprevīra C _{8h} ↑ 4% rilpivirīna AUC ↑ 39% rilpivirīna C _{max} ↑ 15% rilpivirīna C _{min} ↑ 51% (CYP3A inhibitorija – iedarbība uz rilpivirīnu) | Nav nepieciešama Victrelis vai rilpivirīna devas pielāgošana. |
| <i>HIV proteāzes inhibitori (PI)</i> | | |
| Atazanavīrs/ritonavīrs* (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 5% boceprevīra C _{max} ↓ 7% boceprevīra C _{min} ↓ 18% atazanavīra AUC ↓ 35% atazanavīra C _{max} ↓ 25% atazanavīra C _{min} ↓ 49% ritonavīra AUC ↓ 36% ritonavīra C _{max} ↓ 27% ritonavīra C _{min} ↓ 45% | Atazanavīra/ritonavīra vienlaikus lietošanas ar boceprevīru rezultātā samazinās atazanavīra iedarbība, kas var tikt saistīta ar mazāku efektivitāti un HIV kontroles zaudēšanu. Pacienti ar nomāktu HIV vīrusa slodzi un ar HIV vīrusa celmu bez jebkādam aizdomām par rezistenci pret HIV terapiju, šādu vienlaikus lietošanu, ja nepieciešams, vajadzētu izvērtēt katrā gadījumā individuāli. Nepieciešama pastiprināta HIV supresijas klīniskā un laboratoriskā kontrole. |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|---|---|--|
| Darunavīrs/ritonavīrs* (darunavīrs 600 mg / ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 32% boceprevīra C _{max} ↓ 25% boceprevīra C _{min} ↓ 35% darunavīra AUC ↓ 44% darunavīra C _{max} ↓ 36% darunavīra C _{min} ↓ 59% ritonavīra AUC ↓ 27% ritonavīra C _{max} ↓ 13% ritonavīra C _{min} ↓ 45% | Darunavīru/ritonavīru un Victrelis vienlaikus lietot nav ieteicams. |
| Lopinavīrs/Ritonavīrs* (lopinavīrs 400 mg / ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 45% boceprevīra C _{max} ↓ 50% boceprevīra C _{min} ↓ 57% lopinavīra AUC ↓ 34% lopinavīra C _{max} ↓ 30% lopinavīra C _{min} ↓ 43% ritonavīra AUC ↓ 22% ritonavīra C _{max} ↓ 12% ritonavīra C _{min} ↓ 4% | Lopinavīru/ritonavīru un Victrelis vienlaikus lietot nav ieteicams. |
| Ritonavīrs* (ritonavīrs pa 100 mg dienā + Victrelis pa 400 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 19% boceprevīra C _{max} ↓ 27% boceprevīra C _{min} ↑ 4% (CYP3A inhibīcija) | Ja boceprevīru lieto kopā ar ritonavīru vienu pašu, boceprevīra koncentrācija samazinās. |
| <i>Integrāzes inhibitori</i> | | |
| Raltegravīrs* (raltegravīrs 400 mg reizes dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) (raltegravīrs 400 mg kopā 12 stundām + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | raltegravīra AUC ↑ 4%*** raltegravīra C _{max} ↑ 11% raltegravīra C _{12h} ↓ 25% boceprevīra AUC ↓ 2% boceprevīra C _{max} ↓ 4% boceprevīra C _{8h} ↓ 26% | Nav nepieciešama Victrelis vai raltegravīra devas pielāgošana. Tā kā boceprevīra C _{8h} klīniskās nozīmes samazinājums nav konstatēts, ieteicama pastiprināta klīniska un laboratoriska HCV nomākuma kontrole. |
| <i>CCP5 antagonisti</i> | | |
| Maraviroks* (maraviroks 150 mg divas reizes dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | maraviroks AUC _{12h} ↑ 202% maraviroks C _{max} ↑ 233% maraviroks C _{12h} ↑ 178% (CYP3A inhibīcija – iedarbība uz maraviroku) | Ņemot vērā boceprevīra eliminācijas ceļu, ir maz ticams, ka vienlaikus lietots maraviroks varētu ietekmēt boceprevīra koncentrāciju. Maraviroks 150 mg divas reizes dienā, lietojot vienlaicīgi ar boceprevīru. |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|--|---|--|
| <i>ANTIPSIHOTIĶI</i> | | |
| Kvetiapīns | Nav pētīta. (CYP3A inhibīcija - iedarbība uz kvetiapīnu) | Vienlaicīga Victrelis un kvetiapīna lietošana var paaugstināt kvetiapīna koncentrāciju plazmā, izraisot ar kvetiapīnu saistītu toksicitāti, tajā skaitā komu. Kvetiapīna vienlaikus lietošana ar Victrelis ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktā). |
| <i>KALCIJA KANĀLU BLOKATORI</i> | | |
| Kalcija kanālu blokatori, piemēram, amlodipīns, diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, nisoldipīns, verapamils | Nav pētīta. (CYP3A inhibīcija) | Lietojot kopā ar Victrelis, var palielināties kalcija kanālu blokatoru koncentrācija plazmā. Jāvērš piesardzība un jānodrošina pacientu klīniskā kontrole. |
| <i>KORTIKOSTEROĪDI</i> | | |
| Prednizolons* (prednizolons 40 mg reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | prednizolona AUC ↑ 22% prednizolona C _{max} ↑ 1% prednizolona AUC ↑ 37% prednizolona C _{max} ↑ 16% | Nav nepieciešama devas pielāgošana lietojot kopā ar Victrelis. Pacienti, kuri lieto prednizolonu un Victrelis, atbilstoši jānovēro. |
| <i>HMG CoA REDUKTĀZES INHIBITORI</i> | | |
| Atorvastatīns* (atorvastatīna 40 mg reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 5% boceprevīra C _{max} ↑ 4% atorvastatīna AUC ↑ 130% atorvastatīna C _{max} ↑ 166% (CYP3A un OATP1 inhibīcija) | Atorvastatīna iedarbība palielinās, ja to lieto kopā ar Victrelis. Ja nepieciešams lietot vienlaikus, lietošana jāuzsāk ar iespējami mazāko atorvastatīna devu, to titrējot atkarībā no klīniskās iedarbības un kontrolējot lietošanas drošumu, nepārsniedzot 20 mg dienas devu. Pacientiem, kuri jau lieto atorvastatīnu, tā dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg, ja to lieto kopā ar Victrelis. |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|--|---|--|
| <p>Pravastatīns* (pravastatīna 40 mg reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā)</p> | <p>boceprevīra AUC ↓ 6% boceprevīra C_{max} ↓ 7%</p> <p>pravastatīna AUC ↑ 63% pravastatīna C_{max} ↑ 49%</p> <p>(OATPB1 inhibīcija)</p> | <p>Pravastatīna vienlaikus lietošana ar Victrelis palielina pravastatīna iedarbību. Ja to lieto kopā ar Victrelis, ārstēšanu ar pravastatīnu var uzsākt rekomendētajās devās. Jānodrošina rūpīga klīniskā kontrole.</p> |
| IMŪNSUPRESANTI | | |
| <p>Ciklosporīns* (ciklosporīna 100 mg reizes deva + Victrelis 800 mg reizes deva)</p> <p>(ciklosporīna 100 mg reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā)</p> | <p>boceprevīra AUC ↑ 16% boceprevīra C_{max} ↑ 8%</p> <p>ciklosporīna AUC ↑ 168% ciklosporīna C_{max} ↑ 101%</p> <p>(CYP3A inhibīcija – iedarbība uz ciklosporīnu)</p> | <p>Nepieciešama ciklosporīna devas pielāgošana, ja to lieto vienlaikus ar Victrelis, un tā jāveic, rūpīgi kontrolējot ciklosporīna koncentrāciju asinīs un bieži izvērtējot nieru funkciju un ciklosporīna izraisītās blakusparādības.</p> |
| <p>Takrolīms* (takrolīma 0,5 mg reizes deva + Victrelis 800 mg reizes deva)</p> <p>(takrolīma 0,5 mg reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā)</p> | <p>boceprevīra AUC → boceprevīra C_{max} ↓ 9%</p> <p>takrolīma AUC ↑ 1610% takrolīma C_{max} ↑ 890%</p> <p>(CYP3A inhibīcija – iedarbība uz takrolīmu)</p> | <p>Victrelis un takrolīma vienlaikus lietošanas gadījumā nepieciešama būtiska takrolīma devas samazināšana un intervāla palielināšana starp devām, rūpīgi kontrolējot takrolīma koncentrāciju asinīs un bieži izvērtējot nieru funkciju un takrolīma izraisītās blakusparādības.</p> |
| <p>Sirolīms* (sirolīms 2 mg reizes deva + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā)</p> | <p>boceprevīra AUC ↓ 5% boceprevīra C_{max} ↓ 6%</p> <p>sirolīma AUC_{0-∞} ↑ 712% sirolīma C_{max} ↑ 384%</p> <p>(CYP3A inhibīcija – iedarbība uz sirolīmu)</p> | <p>Victrelis un sirolīma vienlaikus lietošanas gadījumā nepieciešama būtiska sirolīma devas samazināšana un intervāla palielināšana starp devām, rūpīgi kontrolējot sirolīma koncentrāciju asinīs un bieži izvērtējot nieru funkciju un sirolīma izraisītās blakusparādības.</p> |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|--|--|---|
| <i>IEKŠĶĪGI LIETOJAMIE ANTIKOAGULANTI</i> | | |
| Dabigatrāns | Mijiedarbība nav pētīta. (ietekme uz P-gp transportu zarnās) | Nav ieteicama dabigatrāna devas pielāgošana. Pacienti, kuri lieto dabigatrānu, atbilstoši jānovēro. |
| K vitamīna antagonisti | Mijiedarbības pētījumi nav veikti. | Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā. Victrelis |
| <i>PERORĀLIE KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI</i> | | |
| Drospirenons/etinilestradiols*: (drospirenons pa 3 mg dienā + etinilestradiols pa 0,02 mg dienā + Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā) | drospirenona AUC ↑ 99 % drospirenona C _{max} ↑ 57 % etinilestradiola AUC ↓ 24 % etinilestradiola C _{max} ↔ (drospirenons - CYP3A inhibīcija) | Piesardzība jāievēro pacientēm ar noslieci uz hiperkaliēmiju, kā arī pacientēm, kas lieto kālijsaudzējošus diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Attiecībā uz šādām pacientēm jāapsver alternatīvu kontraceptīvo līdzekļu lietošana. |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|--|--|---|
| <p>Noretindrons †/Etinilestradiols: (noretindrons pa 1 mg dienā + etinilestradiols pa 0,035 mg dienā + Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā)</p> | <p>noretindrona AUC ↓ 4% noretindrona C_{max} ↓ 17%</p> <p>etinilestradiola AUC ↓ 26% etinilestradiola C_{max} ↓ 21%</p> | <p>Mazticams, ka lietojot Victrelis kopā ar etinilestradiolu un vismaz 1 mg noretindronu saturošiem perorāliem kontraceptīvajiem līdzekļiem, tiktu ietekmēta kontracepcijas efektivitāte. Progesterona, luteinizējošā hormona (LH) un folikulu stimulējošā hormona (FSH) līmeņi serumā liecināja, ka lietojot Victrelis kopā ar 1 mg noretindronu/0,035 mg etinilestradiola, ovulācija tika nomākta (skatīt 4.6. apakšpunktu).</p> <p>Nav datu par ovulāciju nomācošo ietekmi, ja kopā ar Victrelis lieto perorālos kontraceptīvos līdzekļus ar mazākām noretindrona/etinilestradiola devām un cita veida hormonālos kontraceptīvos līdzekļus.</p> <p>Pacientes, kuras lieto estrogēno hormonu aizstājterapiju, klīniski jānovēro vai nerodas estrogēnu deficīta pazīmes.</p> |

| Zāles pēc to terapeitiskās iedarbības | Mijiedarbība (postulētais darbības mehānisms, ja zināms) | Ieteikumi par vienlaikus lietošanu |
|---|--|--|
| <i>PROTONU SŪKŅU INHIBITORI</i> | | |
| Omeprazols*: (omeprazols 40 mg dienā + Victrelis 800 mg trīs reizes dienā) | boceprevīra AUC ↓ 8%** boceprevīra C _{max} ↓ 6% boceprevīra C _{min} ↑ 17% omeprazola AUC ↑ 6%** omeprazola C _{max} ↑ 3% omeprazola C _{8h} ↑ 12% | Nav ieteicama omeprazola vai Victrelis devas pielāgošana. |
| <i>SEDATĪVIE LĪDZEKĻI</i> | | |
| Midazolāms* (perorāla lietošana) (4 mg viena perorāla deva + Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā) | midazolāma AUC ↑ 430 % midazolāma C _{max} ↑ 177 % (CYP3A inhibīcija) | Perorāla midazolāma un triazolāma lietošanai vienlaikus ar Victrelis ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Triazolāms (perorāli) | Mijiedarbība nav pētīta (CYP3A inhibīcija) | |
| Alprazolāms, midazolāms, triazolāms (intravenoza lietošana) | Mijiedarbība nav pētīta. (CYP3A inhibīcija) | Victrelis lietojot vienlaikus ar intravenoziem benzodiazepīniem (alprazolāmu, midazolāmu, triazolāmu), jānodrošina rūpīga klīniskā novērošana, vai nerodas elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Jāapsver benzodiazepīna devas pielāgošana. |
| ** 0-8 stundas *** 0-12 stundas † Pazīstams arī kā noretsetonols. | | |

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Victrelis kombinācijā ar ribavīrīnu un alfa peginterferonu grūtniecēm ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Žurkam un trušiem ietekme uz augļa attīstību nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par Victrelis lietošanu grūtniecēm nav.

Sakarā ar kombinēto terapiju ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai ārstētās sievietes vai ārstēto vīriešu partneres izvairītos no grūtniecības. Tādēļ, sievietēm reproduktīvā vecumā, terapijas laikā un 4 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārstētiem vīriešiem un viņu partnerēm ir jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Papildu informāciju skatīt ribavīrīna un alfa peginterferona zāļu aprakstā.

Barošana ar krūti

Boceprevīrs un tā metabolīti izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vai boceprevīrs izdalās cilvēka mātes pienā, nav zināms.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Jāpieņem lēmums par barošanas ar krūti pārtraukšanu vai Victrelis lietošanas pārtraukšanu/atturēšanos no tās, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Dati par Victrelis ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ir novērota ietekme uz žurku, bet nepeļu vai pērtiķu fertilitāti un Sertoli šūnām. Klīniskie dati (sēklas analīzes un B inhibīna līmeņa noteikšanas rezultāti [par sēklinieku funkcijas surogātmarķieri tika izmantots Sertoli šūnu sintezētais glikoproteīns]) pierādījumus par sēklinieku funkcijas pārmaiņām nav devuši. Par turpmāk pieejamie farmakodinamiku/toksicitāti raksturojošie dati liecina par atgriezenisku boceprevīra un tā metabolītu ietekmi uz mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Victrelis, alfa peginterferona un ribavirīna kombinētā terapija var ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka saņemti ziņojumi par nespēku, reiboni, sinkopi, asinsspiediena svārstībām un redzes miglošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Informācija par Victrelis un alfa peginterferona/ribavirīna kombinācijas drošuma īpašībām iegūta par aptuveni 1500 pacientiem un ir balstīta uz apkopotiem drošuma datiem no diviem klīniskajiem pētījumiem: viena, kurā piedalījās pacientu grupu iepriekš nesaņēmuši pacienti, un viena, kurā piedalījās pacienti, kam iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Biežāk ziņotās blakusparādības bija nespēks, anēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu), slikta dūša, galvassāpes un garšas sajūtu pārmaiņas.

Biežākais ribavirīna devas mazināšanas iemesls bija anēmija, kas Victrelis un alfa-2b peginterferona/ribavirīna kombinācijas lietotājiem radās biežāk nekā pētījuma dalībniekiem, kas lietoja tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu.

Nevēlamās blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmu klasēm (skatīt 3. tabulu). Katrā orgānu sistēmas klasē blakusparādības sakārtotas atkarībā no to rašanās biežuma, izmantojot šādas biežuma grupas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula.

Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ziņots Victrelis un alfa-2b peginterferona/ribavirīna kombinētās terapijas grupā^{† un ‡}

| Orgānu sistēmu klases | Blakusparādības |
|---|---|
| Infekcijas un infestācijas | |
| Bieži | Bronhīts*, celulīts*, herpes simplex infekcija, gripa, mutes dobuma sēnīšinfekcija, sinusīts |
| Retāk | Gastroenterīts*, pneimonija*, stafilokoku infekcija*, kandidoze, auss infekcija, ādas sēnīšinfekcija, nazofaringīts, onihomikoze, faringīts, elpceļu infekcija, rinīts, ādas infekcija, urīnceļu infekcija |
| Reti | Epiglotīts*, vidusauss iekaisums, sepse |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) | |
| Reti | Vairogdziedzera audzējs (mezgliņi) |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | |
| Ļoti bieži | Anēmija*, neitropēnija* |
| Bieži | Leikopēnija*, trombocitopēnija*, pancitopēnija, agranulocitoze |
| Retāk | Hemorāģiskā diatēze, limfadenopātija, limfopēnija |
| Reti | Hemolīze |
| Imūnās sistēmas traucējumi | |
| Reti | Sarkoidoze*, neakūta peritīnija |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi | |
| Bieži | Kākslis, hipotireoze |
| Retāk | Hipertireoze |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | |
| Ļoti bieži | Ēstgribas mazināšanās* |
| Bieži | Dzīvīstabilitāte*, hiperglikēmija*, hipertrigliceridēmija, hiperurikēmija |
| Retāk | Hipokaliēmija*, ēstgribas traucējumi, cukura diabēts, podagra, hiperkalcēmija, |
| Psihiskie traucējumi | |
| Ļoti bieži | Trauksme*, depresija*, bezmiegs, aizkaitināmība |
| Bieži | Emociju nestabilitāte, uzbudinājums, dzimumtieksmes traucējumi, garastāvokļa pārmaiņas, miega traucējumi |
| Retāk | Agresivitāte*, slepkavības tieksme*, panikas lēkmes*, paranoja*, ļaunprātīga zāļu lietošana*, domas par pašnāvību*, patoloģiska uzvedība, dusmas, apātija, apjukuma stāvoklis, garīgā stāvokļa pārmaiņas, nemiers |
| Reti | Bipolāri traucējumi*, pašnāvība*, pašnāvības mēģinājums*, dzirdes halucinācijas, redzes halucinācijas, psihiska dekompensācija |
| Nervu sistēmas traucējumi | |
| Ļoti bieži | Reibonis*, galvassāpes* |
| Bieži | Hipoestēzijas*, parestēzijas*, gībonis*, amnēzija, uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, migrēna, parosmija, trīce, vertigo |
| Retāk | Perifēra neiropātija*, kognitīvi traucējumi, hiperestēzija, letarģija, samaņas zudums, garīgi traucējumi, neiralģija, presinkope |
| Reti | Cerebrāla išēmija*, encefalopātija |

| Orgānu sistēmu klases | Blakusparādības |
|--|--|
| Acu bojājumi | |
| Bieži | Sausa acs, tīklenes eksudāti, redzes miglošanās, redzes traucējumi |
| Retāk | Tīklenes išēmija*, retinopātija*, patoloģiska sajūta acī, konjunktīvas hemorāģija, konjunktivīts, acs sāpes, acs nieze, acs pietūkums, plakstiņu tūska, pastiprināta asarošana, acs hiperēmija, fotofobija |
| Reti | Papillas tūska |
| Ausu un labirinta bojājumi | |
| Bieži | Džinkstēšana ausīs |
| Retāk | Kurlums*, diskomforta sajūta ausī, dzirdes traucējumi |
| Sirds funkcijas traucējumi | |
| Bieži | Sirdsklauves |
| Retāk | Tahikardija*, aritmija, sirds-asinsvadu sistēmas traucējumi, |
| Reti | Akūts miokarda infarkts*, priekškamburi fibrilācija*, koronāro artēriju slimība*, perikardīts*, pūslīšu perikardā |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | |
| Bieži | Hipotensija*, hipertensija |
| Retāk | Dziļo vēnu tromboze*, pietūkums, bālums, perifēra salšana |
| Reti | Vēnu tromboze |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | |
| Ļoti bieži | Klepus*, elpas trūkums* |
| Bieži | Deguna asiņošana, aizlikts deguns, orofaringeālas sāpes, aizlikti nazofaringeāli, aizlikti deguna blakusdobumi, sēkšana |
| Retāk | Pleirīta sāpes*, plaušu embolija*, sausa rīkle, disfonija, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, pūslīšu veidošanās mutes dobumā un rīklē |
| Reti | Pleiras fibroze*, ortopnoja, elpošanas nepietiekamība |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | |
| Ļoti bieži | Caureja*, slikta dūša*, vemšana* sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas |
| Bieži | Sāpes vēderā*, sāpes vēdera augšdaļā*, aizcietējums*, gastroezofageālā atvīļņa slimība*, hemoroīdi*, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, anorektāls diskomforts, aftozs stomatīts, heilīts, dispepsija, flatulence, glosodīnija, čūlas mutes dobumā, sāpes mutes dobumā, stomatīts, zobu bojājumi |
| Retāk | Sāpes vēdera apakšējā daļā*, gastrīts*, pankreatīts*, anālās atveres nieze, kolīts, disfāģija, fēču krāsas pārmaiņas, bieža vēdera izeja, smaganu asiņošana, smaganu sāpes, gingivīts, glosīts, sausas lūpas, odinofāģija, proktalģija, asiņošana no taisnās zarnas, siekalu hipersekrēcija, zobu jutība, mēles krāsas pārmaiņas, čūlas uz mēles |
| Reti | Aizkuņģa dziedzera mazspēja |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | |
| Retāk | Hiperbilirubinēmija |
| Reti | Holecistīts* |

| Orgānu sistēmu klases | Blakusparādības |
|--|---|
| Ādas un zemādas audu bojājumi | |
| Ļoti bieži | Alopēcija, sausa āda, nieze, izsitumi |
| Bieži | Dermatīts, ekzēma, eritēma, hiperhidroze, svīšana naktī, perifēra tūska, psoriāze, eritematozi izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas bojājums |
| Retāk | Fotosensitivitātes reakcija, ādas čūla, nātrene (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
| Nav zināmi | Angioneirotiskā tūska (skatīt 4.4. apakšpunktu), zāļu lietošanas izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS</i> sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroms |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | |
| Ļoti bieži | Artralģija, mialģija |
| Bieži | Muguras sāpes*, sāpes ekstremitātē*, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, kakla sāpes |
| Retāk | Krūškurvja skeleta muskuļu sāpes*, artrīts, kaulu sāpes, locītavu pietūkums, skeleta un muskuļu sāpes |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | |
| Bieži | Polakiūrija |
| Retāk | Dizūrija, niktūrija |
| Nav zināmi | Nieru darbības traucējumi |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | |
| Bieži | Erektīlā disfunkcija |
| Retāk | Amenoreja, menorāģija, metrorāģija |
| Reti | Aspermija |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | |
| Ļoti bieži | Atkārtota infekcija*, drebuļi, nespēks*, pīreksija*, gripai līdzīga saslimšana |
| Bieži | Nepatīkama sajūta krūškurvī*, sāpes krūškurvī*, avārgums*, sajūta, ka mainījusies ķermeņa temperatūra, gļotādas sausums, sāpes |
| Retāk | Patoloģiska sajūta, dzīšanas traucējumi, nekardiālas sāpes krūškurvī |
| Izmeklējumi | |
| Ļoti bieži | Ķermeņa masas samazināšanās |
| Retāk | Sirds trokšņi, paātrināta sirdsdarbība |
| Nav zināmi | Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums |
| * Tai skaitā blakusparādības, kas var būt nopietnas, kā to novērtējis pētnieks klīniskā pētījuma dalībniekiem. | |
| † Tā kā Victrelis tiek lietots kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, informāciju skatīt arī atbilstošajos alfa peginterferona un ribavirīna zāļu aprakstos. | |
| * Reakcijas injekcijas vietā nav norādītas, jo Victrelis tiek lietots iekšķīgi. | |

Ats. višķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Anēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Anēmija novērota 49 % pētījuma dalībnieku Victrelis un alfa-2b peginterferona/ribavirīna grupā un 29 % pētījuma dalībnieku, kas lietoja tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu. Victrelis bija saistīts ar hemoglobīna koncentrācijas papildu samazinājumu par aptuveni 1 g/dl (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vidējais hemoglobīna līmeņa pazeminājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, iepriekš ārstētiem pacientiem bija lielāks nekā pacientiem, kas terapiju iepriekš nebija saņēmuši. Pacientiem, kas lietoja Victrelis kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, anēmijas/hemolītiskās anēmijas dēļ ribavirīna deva tika mainīta divas reizes biežāk (26 %) nekā pacientiem, kas lietoja tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu (13 %).

Klīniskajos pētījumos pacientu daļa, kas saņēma eritropoetīnu anēmijas ārstēšanai, bija 43 % (667/1 548) pacientu Victrelis grupās salīdzinājumā ar 24 % (131/547) pacientu, kas saņēma tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu ar anēmiju saņēma eritropoetīnu, kad hemoglobīna līmenis bija < 10 g/dl (vai 6,2 mmol/l). To pētījuma dalībnieku daudzums procentos, kam anēmijas terapijā tika veikta asins pārliešana, bija 3 % dalībnieku Victrelis terapijas grupās un < 1 % pētījuma dalībnieku, kas lietoja tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu.

Neitrofilie leukocīti (skatīt 4.4. apakšpunktu)

To pētījuma dalībnieku daudzums procentos, kam bija samazināts neitrofilo leukocītu skaits, Victrelis terapijas grupās bija lielāks nekā starp pētījuma dalībniekiem, kas lietoja tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu. To pētījuma pacientu daudzums procentos, kam bija 3. - 4. pakāpes neitropēnija (neitrofilo leukocītu skaits < $0,75 \times 10^9/l$), ar boceprevīru ārstētajā grupā bija lielāks (29 %) nekā starp pacientiem, kuri saņēma placebo, abus lietojot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu (17 %). Septiņiem procentiem pacientu, kas saņēma Victrelis un alfa-2b peginterferona un ribavirīna kombināciju, neitrofilo leukocītu skaits bija < $0,5 \times 10^9/l$ (4. pakāpes neitropēnija), salīdzinot ar 4 % pacientu, kas saņēma tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu. Informāciju par lietošanu kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu skatīt 4.4. apakšpunktā turpmāk.

Trombocīti

Trombocītu skaits pacientiem Victrelis grupās (3 %) bija samazināts salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma tikai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu (1 %). Abās terapijas grupās pacientiem ar cirozi 3. - 4. pakāpes trombocitopēnijas risks bija lielāks nekā pacientiem bez cirozes.

Citas laboratoriskās atrades

Victrelis pievienošana alfa-2b peginterferonam un ribavirīnam bija saistīta ar lielāku urīnskābes, triglicerīdu un kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās astopamību salīdzinājumā ar gadījumiem, kad lietots tikai alfa-2a peginterferons un ribavirīns.

Pacienti ar vienlaikus HIV infekciju

Victrelis lietošanas drošuma profils ar HCV/HIV-1 vienlaikus inficētiem pacientiem (n=64) kopumā bija līdzīgs drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar HCV monoinfekciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseli brīvprātīgie rīcības dienas ir lietojuši individuālas devas līdz 3600 mg bez nevēlamu simptomātisku blakusparādību rašanās.

Victrelis pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Victrelis pārdozēšanas terapijai jāietver vispārīgi atbalstošie pasākumi, tai skaitā dzīvībai svarīgu funkciju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori ATĶ kods: J05AE12

Darbības mehānisms

Boceprevīrs ir HCV NS3 proteāzes inhibitors. Boceprevīrs kovalenti, taču atgriezeniski piesaistās pie NS3 proteāzes aktīvā centra serīna atlikuma (Ser139) (alfa) ketoamīda funkcionālās grupas, inhibējot vīrusa replikāciju ar HCV inficētās šūnās.

Pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrā

Boceprevīra pretvīrusu aktivitātes izpēte veikta ar lēnas piesaistes NS3 proteāzes inhibitoru bioķīmisko metodi un 1a un 1b genotipa HCV replikona sistēmas metodi. Izmantojot 72 stundu šūnu kultūras metodi, boceprevīra IK_{50} un IK_{90} vērtības dažādu 1b genotipa replikonu gadījumos bija attiecīgi robežās no 200 līdz 600 nM un no 400 līdz 900 nM. Replikona RNS izžušana bija pirmās kārtas process attiecībā pret terapijas laiku. 72 stundas ilga apstrāde, izmantojot IC_{90} , izraisīja replikona RNS līmeņa pazemināšanos par 1-log_{10} vērtību. Ilgstoša iedarbība līdz 15. dienai bija izraisījusi RNS līmeņa pazemināšanos par 2 decimālogaritmiskām vērtībām. 1a genotipa replikonu gadījumā boceprevīra IK_{50} un IK_{90} vērtības bija attiecīgi 900 nM un 1400 nM.

Dažādu boceprevīra un alfa-2b interferona kombināciju izpēte, kas radīja replikona RNS līmeņa nomākšanu par 90 %, liecināja par aditīvu iedarbību; netika iegūti pierādījumi par sinerģisku vai antagonisku darbību.

Rezistence

Boceprevīra aktivitāte pret HCV 1a genotipa replikonu bija samazināta (2 līdz 5 reizes) sekojošās NS3 proteāzes domēna aminokābju substitūcijās: V36A/L/M, O4 R, T54A/S, V55A, R155K un V158I. Boceprevīra jutības samazināšanās vairāk kā 10 reizes tika novērota aminokābju substitūcijās R155T un A156S. Atsevišķas V55I un D168N substitūcijas jutību pret boceprevīru nesamazināja. Sekojošās dubultās aminokābju substitūcijas samazināja jutību pret boceprevīru vairāk kā 10 reizes: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155I+D168N un V36M+R155K.

Boceprevīra aktivitāte pret HCV 1b genotipa replikonu bija samazināta (2 līdz 8 reizes) sekojošās NS3 proteāzes domēna aminokābju substitūcijās: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M un M175L. Boceprevīra jutības samazināšanās vairāk kā 10 reizes tika novērota aminokābju substitūcijās A156S/T/V, V170A, R155W+A156G un V36M+R155K. Atsevišķa D168V substitūcija jutību pret boceprevīru nesamazināja.

Apvienotā analīzē par terapiju iepriekš nesaņēmušiem pētījuma dalībniekiem un pētījuma dalībniekiem ar neveiksmīgu iepriekšējo terapiju, kas divos III fāzes klīniskajos pētījumos četras nedēļas lietoja alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, bet turpmāk – boceprevīru pa 800 mg trīs reizes dienā kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, RAV pēc pētījuma sākuma tika atklāts 15 % visu pētījuma dalībnieku. Piecdesmit trīs procentiem pētījuma dalībnieku boceprevīra grupā, kuriem netika panākta stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR) un kuru paraugi tika analizēti, pēc pētījuma sākuma tika noteikti RAV.

Biežāk (> 5 %) noteiktie RAV pēc pētījuma sākuma šiem pacientiem bija aminokābju substitūcijas V36M (61 %) un R155K (68 %) pacientiem, kas inficēti ar 1a genotipa vīrusiem un T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) un V170A (32 %) pacientiem, kas inficēti ar 1b genotipa vīrusiem.

Pētījuma dalībniekiem boceprevīra terapijas grupā laba reakcija pret interferonu (kā noteikts ar vīrusa slodzes mazināšanos par $\geq 1\text{-log}_{10}$ terapijas 4. nedēļā) bija saistīta ar retāku RAV noteikšanu, proti, RAV tika atklāts 6 % šādu pētījuma dalībnieku, savukārt starp pētījuma dalībniekiem, kuriem terapijas 4. nedēļā vīrusa slodze bija mazinājusies par $< 1\text{-log}_{10}$ (vāja reakcija pret interferonu), RAV bija 41 %.

Pētījuma dalībniekiem boceprevīra terapijas grupā, kuriem netika panākta SVR un kuru paraugos pēc pētījuma sākuma tika noteikti RAV, laba reakcija pret interferonu bija saistīta ar retāku RAV rašanos,

proti, RAV tika atklāti 31 % šādu pacientu, salīdzinot ar 69 % pacientu, kuriem terapijas 4. nedēļā vīrusa slodze bija mazinājusies par $< 1\text{-log}_{10}$.

Veicot populācijas sekvencēšanu, RAV pētījuma sākumā konstatēja 8 % pacientu. Kopumā RAV esamībai pētījuma sākumā nebija nozīmīgas saistības ar atbildes reakciju pret ārstēšanu pacientiem, kuri saņem boceprevīru kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu.

Tomēr starp pacientiem, kam 4 nedēļu ievadperiodā bija vāja atbildes reakcija pret alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu, boceprevīra efektivitāte pacientiem, kam pētījuma sākumā bija atklāti varianti V36M, T54S, V55A vai R155K, bija samazināta. Pacienti ar šiem sākotnējiem variantiem un samazinātu atbildes reakciju pret alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu veidoja aptuveni 1 % no kopējā ar boceprevīru ārstēto pacientu skaita.

Pētījuma pagarinājuma datu analīzē ar boceprevīru ārstētiem pacientiem, kuriem netika panākta SVR, tika konstatēts, ka pēc terapijas ar boceprevīru pabeigšanas palielinājās dabiskā vīrusa populācija un lielākā daļa pret boceprevīru rezistentu variantu kļuva nenosakāmi. No 314 iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem netika panākta SVR II/III fāzes pētījumos (P03522, P03659, P05216 un P05101) un kuriem pret boceprevīru rezistenti varianti parādījās ārstēšanas laikā, 73% (228/314) pacientu, veicot populācijas sekvencēšanu 3 gadu laikā pēc terapijas, vairumam netika konstatēts jebkāds RAV ar boceprevīru rezistenci saistītā gēna atrašanās vieta hromosomā. Veicot populācijas sekvencēšanu nebija nosakāmi 91% no V36M, 98% no T54A, 71% no T54S, 78% no V55A, 76% no R155K, 92% no A156S, 96% no I/V170A, 77% no R155K+T54S, 95% no R155K+V36M variantiem. Vidējais laiks, līdz visi RAV kļuva nenosakāmi, bija 1,17 gadi.

No 314 pacientiem 230 bija inficēti ar HCV 1a genotipu un 84 bija inficēti ar HCV 1b genotipu. Septiņdesmit procentiem (70%) (162/230) pacientu ar 1a genotipu, veicot populācijas sekvencēšanu, vairs netika konstatēts jebkāds RAV ar boceprevīra rezistenci saistītā gēna atrašanās vieta hromosomā. 1a genotipam vidējais laiks, līdz visi RAV kļuva nenosakāmi bija 1,17 gadi. Vidējie laiki, lai svarīgākie pret boceprevīru rezistentie varianti, kas novēroti pacientiem ar 1a genotipu ($>10\%$) kļūtu nenosakāmi, bija šādi: R155K + V36M, 0,69 gadi; V36M, 0,89 gadi; R155K + T54S, 1,05 gadi; R155K, 1,08 gadi un T54S, 1,14 gadi. Salīdzinājumam, 79% (66/84) pacientu ar 1b genotipu, veicot populācijas sekvencēšanu, vairs netika konstatēts jebkāds RAV ar boceprevīru rezistenci saistītā gēna atrašanās vieta hromosomā. 1b genotipa gadījumā vidējais laiks, līdz visi RAV kļuva nenosakāmi bija 1,04 gadi. Vidējie laiki, lai svarīgākie pret boceprevīru rezistentie varianti, kas novēroti pacientiem ar 1b genotipu ($>10\%$) kļūtu nenosakāmi, bija šādi: I/V170A, 0,46 gadi; T54A, 0,47 gadi; V55A, 0,83 gadi; A156S, 0,89 gadi un T54S, 1,11 gadi.

Efektivitāte

Victrelis kā C hepatīta vīrusa 1. genotipa hroniskas infekcijas terapijas metodes efektivitāte III fāzes klīniskajos pētījumos tika pētīta aptuveni 1 500 pieaugušiem pētījuma dalībniekiem, kas terapiju iepriekš nebija saņēmuši (SPRINT-2) vai kuriem iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga (RESPOND-2). Abos pētījumos Victrelis pievienošana pašlaik atzītajai terapijas standartshēmai (alfa peginterferons un ribavirīns) nozīmīgi palielināja stabilas virusoloģiskās atbildes reakcijas (SVR) biežumu, salīdzinot ar pašlaik atzītās aprūpes standartshēmas lietošanu. Jāatzīmē, ka retrospektīvas analīzes, kurās apvienoti dati no diviem pivotāliem pētījumiem, ir pamatā ieteikumiem par devu, kas atšķiras no shēmām, kas pētītas dažās pacientu apakšgrupās.

Terapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti

SPRINT-2 (P05216) bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā tika salīdzināta divu terapijas shēmu – Victrelis pa 800 mg iekšķīgi trīs reizes dienā kombinācijā ar PR [alfa-2b peginterferons subkutāni pa 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nedēļā}$ un atkarībā no ķermeņa masas dozēts ribavirīns (600-1 400 mg/dienā perorāli, deva dalīta divās reizes devās)] un tikai PR – efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar hronisku C hepatīta 1. genotipa HCV infekciju, kuriem bija nosakāms HCV-RNS līmenis un kas iepriekš nebija saņēmuši terapiju ar alfa interferonu. Pētījuma dalībnieki divās

kohortās (1. kohorta, n = 938/nemelnādaini un 2. kohorta/melnādaini, n = 159) un stratificēti pēc HCV genotipa (1a vai 1b) un pēc HCV-RNS vīrusa slodzes ($\leq 400\,000$ SV/ml vai $> 400\,000$ SV/ml) nejaušināti tika iedalīti šādās trīs terapijas grupās attiecībā 1:1:1:

- alfa-2b peginterferons + ribavirīns 48 nedēļas ilgi (PR48);
- alfa-2b peginterferons + ribavirīns 4 nedēļas ilgi, pēc tam Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā + alfa-2b peginterferons + ribavirīns 24 nedēļas ilgi. Tad pētījuma dalībnieki turpināja lietot atšķirīgas shēmas atkarībā no pacientu reakcijas pret ārstēšanu (RGT) terapijas 8. nedēļā (ĀN) (Victrelis-RGT). Visi pacienti šajā terapijas grupā saņēma terapiju ar Victrelis tikai 24 nedēļas ilgi.
 - Pētījuma dalībniekiem, kuriem 8. ĀN bija nenosakāms HCV-RNS līmenis (agrīna atbildes reakcija) un kuriem HCV-RNS bija nenosakāms līdz 24. ĀN, terapija tika pārtraukta, bet 28. ĀN apmeklējumā viņi nonāca uzraudzības grupā;
 - Pētījuma dalībnieki, kuriem 8. ĀN vai jebkurā turpmākā terapijas nedēļā bija nosakāms HCV-RNS līmenis, bet 24. ĀN tas bija nenosakāms (pacienti ar vēlīnu reakciju pret terapiju) 28. ĀN apmeklējumā slēpti nonāca placebo grupā un turpināja terapiju ar alfa-2b peginterferonu + ribavirīnu vēl papildus 20 nedēļas, un šiem dalībniekiem kopējais terapijas ilgums bija 48 nedēļas.
- alfa-2b peginterferons + ribavirīns četras nedēļas, bet turpmāk – Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā + alfa-2b peginterferons + ribavirīns 44 nedēļas (Victrelis-PR48).

Visiem pētījuma dalībniekiem, kuriem 24. ĀN plazmā bija nosakāms HCV-RNS līmenis, terapija tika pārtraukta. Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR) pret terapiju tika definēta, kā uzraudzības 24. nedēļā nenosakāms¹ HCV-RNS līmenis plazmā.

Apvienotā kohortā randomizētiem pētījuma dalībniekiem, kuri liecēja vismaz vienu jebkuru pētījumā izmantoto zāļu devu (Pilnas analīzes populācija), Victrelis pievienotā terapijai ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu nozīmīgi palielināja SVR biežumu, salīdzinot ar tikai alfa-2b peginterferona un ribavirīna lietošanu (63 % līdz 66 % Victrelis terapijas grupās un 38 % PR48 kontroles grupā), bet pacientiem ar agrīnu reakciju pret terapiju samazināja terapijas ilgumu līdz 28 nedēļām (skatīt 4. tabulu). Sekundārā analīze par pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma vismaz vienu Victrelis vai placebo devu pēc 4 nedēļas ilgās jebkuras terapijas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu (modificēta ārstēt paredzētā populācija) liecināja, ka SVR biežums kombinētajā kohortā bija 67 % līdz 68 % Victrelis terapijas grupās un 40 % PR48 kontroles grupā.

4. tabula.

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR)^{*}, ārstēšanas kursa beigas (EOT – End of Treatment) un recidīva[†] biežums terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem

| Pētījuma kohorta [§] | Victrelis-RGT | Victrelis-PR48 | PR48 |
|--|---------------|----------------|--------------|
| Visi pacienti[§] | n=368 | n=366 | n=363 |
| SVR [‡] % (n/N) | 63 (233/368) | 66 (242/366) | 38 (137/363) |
| 95 % TI | (58,4; 68,2) | (61,3; 71,0) | (32,8; 42,7) |
| EOT (nenosakāms HCV-RNS līmenis) % (n/N) | 71 (261/368) | 76 (277/366) | 53 (191/363) |
| 95 % TI | (66,3; 75,6) | (71,3; 80,1) | (47,5; 57,8) |
| Recidīva biežums [†] % (n/N) | 9 (24/257) | 9 (24/265) | 22 (39/176) |
| 95 % TI | (5,8; 12,9) | (5,6; 12,5) | (16,0; 28,3) |

¹ Klīniskajos pētījumos HCV-RNS līmenis plazmā tika noteikts ar Roche COBAS Taqman testu, kura noteikšanas robežvērtība ir 9,3 SV/ml un kvantitatīvās noteikšanas robežvērtība ir 25 SV/ml.

| Pētījuma kohortas | Victrelis-RGT | Victrelis-PR48 | PR48 |
|--|---------------|----------------|------|
| <p>* Pilnās analīzes kopu (<i>Full Analysis Set</i> – FAS) veidoja visi grupās nejaušināti iedalītie pētījuma dalībnieki (N=1097), kas saņēma vismaz vienu jebkuru pētījumā izmantoto zāļu (alfa-2b peginterferona, ribavirīna vai Victrelis) devu. Grupās nejaušināti iedalīto pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 49,1 gadi. Pētījuma dalībnieku sadalījums pa rasēm bija šāds: 82 % baltādaini, 14 % melnādaini, 2 % aziātu, 1 % daudzrasu, 1 % Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji. Pētījuma dalībnieku sadalījums atkarībā no dzimuma bija 60 % vīriešu un 40 % sievietes.</p> <p>† Recidīva biežums bija to pētījuma dalībnieku skaits procentos, kuriem terapijas beigās (EOT) bija nenosakāms HCV-RNS līmenis, bet novērošanas perioda beigās (EOF – <i>End of Follow-up</i>) HCV-RNS līmenis bija nosakāms, no visiem pētījuma dalībniekiem, kuriem EOT bija nenosakāms HCV-RNS līmenis un par kuriem bija pieejami EOF dati.</p> <p>‡ SVR: definēts kā nenosakāms¹ HCV-RNS plazmas līmenis novērošanas perioda 24 nedēļā (FW 24). Ja pēc FW 24 ir pieejamas citas HCV-RNS līmeņa vērtības, tiek izmantota pēdējā pieejamā vērtība pēc FW 24. Ja šādas vērtības FW 24 nav, tiek izmantota FW 12. vērtība. SVR biežums (izmantojot "trūkstoši dati=neveiksme" pieeju) bija gandrīz identisks tabulā redzamajam. 37 % kontroles grupā; 62 % Victrelis-RGT grupā, 65 % Victrelis-PR48 grupā.</p> <p>§ Pacientu ar cirozi skaits ir ierobežots (kur kopumā no 53 pacientiem ar Victrelis-RGT ārstēti 40 pacienti)</p> | | | |

Reakcija pret interferonu (kas tika definēta kā vīrusa slodzes samazinājums 4. ĀN par $\geq 1\text{-log}_{10}$) ļāva prognozēt SVR. Pētījuma dalībniekiem, kuriem līdz 4. ĀN radās reakcija pret interferonu, ārstēšana ar Victrelis un alfa-2b interferona un ribavirīna kombināciju nodrošināja SVR biežumu 79 – 81 %, salīdzinot ar 51 % pētījuma dalībniekiem, kuru ārstēšanai tika izmantota standarta terapija. Pētījuma dalībniekiem, kuriem 4. ĀN vīrusa slodze bija mazinājusies par $< 1\text{-log}_{10}$ (vāja reakcija pret interferonu), terapija ar Victrelis un alfa-2b peginterferona/ribavirīna kombināciju panāca SVR biežumu 28 – 38 %, salīdzinot ar 4 % pētījuma dalībnieku, kas saņēma aprūpes standarta terapiju.

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR) pacientiem, kas saņem līdzīgu terapiju līdz 28. nedēļai.

5. tabulā norādīta stabila virusoloģiskā atbildes reakcija atbilstoši ārstēšanas grupai iepriekš neārstētiem pacientiem, kam bija agrīna atbildes reakcija un pacientiem, kam bija vēlīna atbildes reakcija un kas saņēma līdzīgu terapiju līdz 28. nedēļai. 57 % (208/368) pētījuma dalībnieku Victrelis-RGT grupā un 56 % (204/366) pētījuma dalībnieku Victrelis-PR48 grupā 8. ĀN bija nenosakāma HCV RNS, salīdzinājumā ar 17 % (60/363) pētījuma dalībnieku PR grupā.

5. tabula

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR), ārstēšanas kursa beigās (EOT) un recidīvs iepriekš neārstētiem pacientiem (ar agrīnu un ar vēlīnu atbildes reakciju)

| | Victrelis-RGT | Victrelis-PR48 | Atšķirības punkta aprēķins (Victrelis-RGT mīnus Victrelis-PR48) [95 % TI] |
|---|-----------------|----------------|---|
| Pacienti ar agrīnu atbildes reakciju (N = 323) | | | |
| SVR %, (n/N) | 96,3 (156/162) | 96,3 (155/161) | 0,0 [-4,1, 4,1] |
| EOT %, (n/N) | 100,0 (162/162) | 98,8 (159/161) | - |
| Recidīvs %, (n/N) | 3,1 (95/161) | 1,3 (2/157) | - |
| Pacienti ar vēlīnu atbildes reakciju (N = 141) | | | |
| SVR %, (n/N) | 66,2 (45/68) | 75,3 (55/73) | -9,2 [-24,4, 6,3] |
| EOT %, (n/N) | 76,5 (52/68) | 90,4 (66/73) | - |
| Recidīvs %, (n/N) | 13,5 (7/52) | 14,1 (9/64) | - |

Nemot vērā datu ierobežojumus, kā konservatīvu pasākumu iepriekš neārstētiem pacientiem ar vēlīnu atbildes reakciju triju komponentu terapijas ilgumu ieteicams palielināt līdz 32 nedēļām, salīdzinot ar pārbaudīto 24 nedēļas ilgo triju komponentu terapiju, kopējam ārstēšanas ilgumam sasniedzot 48 nedēļas.

Pacienti ar vienlaikus HIV infekciju

P05411 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts II fāzes pētījums, kurā salīdzināja Victrelis pa 800 mg iekšķīgi trīs reizes dienā kombinācijā ar PR [alfa-2b peginterferons subkutāni pa 1,5 µg/kg/nedēļā un ribavirīns devā, kas atkarīga no ķermeņa masas (600 – 1 400 mg/dienā iekšķīgi)] un tikai PR lietošanu pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HCV 1. genotipu, kuriem hroniska HCV infekcija nebija iepriekš ārstēta. Pacienti tika ārstēti ar PR 4 nedēļas, bet pēc tam 44 nedēļas ar Victrelis vai ar PR kopā ar placebo. Pacientiem, kuri saņēma antiretrovirālo terapiju, bija stabila HIV infekcija (HIV-1 vīrusu slodze < 50 kopijas/ml un CD4 šūnu skaits ≥ 200 šūnas/µl). Vairums pacientu (87%; 85/98) lietoja ar ritonavīru papildinātu HIV proteāzes inhibitoru (PI) kombinācijā ar HIV nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTIs). Visbiežāk lietotie HIV PI bija etazanavīrs, kam sekoja lopinavīrs un darunavīrs. Pētījuma dalībnieki tika randomizēti attiecībā 2:1 un stratificēti, pamatojoties uz cirozes/fibrozes esamību un sākotnējo HCV RNS līmeni plazmā (¹ < 100 000 SV/ml pret ≥800 000 SV/ml).

SVR rādītājs bija 62,5% (40/64) pacientiem, kuri saņēma Victrelis kombinācijā ar PR un 29,4% (10/34), kas tika ārstēti ar PR vienu pašu (skatīt 6. tabulu).

Nelielam skaitam vienlaikus inficētu pacientu, kuriem netika parakstāta SVR, un kuriem tika veikta populācijas sekvencēšana, RAV esamība pēc pētījuma sākuma bija augstāka nekā pacientiem ar vienu infekciju pētījumā SPRINT-2.

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR), ārstēšanas kursa beigās (EOT) and HCV recidīva biežums[†] iepriekš neārstētiem pacientiem ar vienlaikus HIV infekciju

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

* Pilns analīzes kopums (FA) ietvēra visus randomizētos pētījuma dalībniekus (N=98) kuri saņēma vismaz vienu jebkādu pēta no zāļu (alfa-2b peginterferona, ribavirīna vai Victrelis) devu. Vidējais randomizēto pētījuma dalībnieku vecums bija 43,6 gadi. Sadalījums pēc rases pētījuma dalībnieku vidū bija šāds: 82% baltādaino, 18% nebaltaidaino, 14% melnādaino, 3% aziātu, un 1% vairāku rasu pēcteču. Pētījuma dalībnieku sadalījums pēc dzimuma bija šāds: 69% vīriešu un 31% sievietes.

Pētījumā tika iekļauti 5 pacienti ar aknu cirozi un 4 no tiem bija pacientu grupā, kurā lietoja Victrelis. [†] HCV recidīva biežums bija pētījuma dalībnieku daļa ar nenosakāmu HCV-RNS ārstēšanas noslēguma (EOT) un nosakāmu HCV-RNS novērošanas beigās (EOF) no tiem pētījuma dalībniekiem, kam HCV-RNS nebija nosakāma EOT un par kuriem bija pieejami EOF dati.

[‡] SVR[‡] tika definēts kā nenosakāms ¹ HCV-RNS līmenis 24. novērošanas nedēļā (FW). Pēdējā pieejamā vērtība laika posmā FW 24 vai pēc tās. Ja šādas vērtības nebija, tika izmantota 12. FW vērtība.

Pacienti, kuriem iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga: pacienti, kas iepriekš daļēji reaģējuši uz terapiju un pacienti, kuriem radies slimības recidīvs pēc ārstēšanas ar interferonu un ribavirīnu

¹ Klīniskajos pētījumos HCV-RNS līmenis plazmā tika noteikts ar Roche COBAS Taqman testu, kura noteikšanas robežvērtība ir 9,3 SV/ml un kvantitatīvās noteikšanas robežvērtība ir 25 SV/ml.

RESPOND-2 (P05101) bija randomizēts, paralēlu grupu, dubultmaskēts pētījums, kurā pieaugušiem pacientiem ar 1. genotipa C hepatīta vīrusa HCV hronisku infekciju, kuriem bija pierādīta reakcija pret terapiju ar interferonu (kā noteikts anamnēzē, pamatojoties uz HCV-RNS vīrusa slodzes mazināšanos par $\geq 2 \log_{10}$ līdz 12. nedēļai vai nenosakāmu HCV-RNS līmeni iepriekšējās terapijas beigās un nosakāmu HCV-RNS līmeni plazmā pēc terapijas beigām) un kuriem iepriekšējā terapija ar alfa peginterferonu un ribavirīnu bijusi neveiksmīga, tika salīdzināta divu terapijas shēmu darbība – Victrelis pa 800 mg iekšķīgi trīs reizes dienā kombinācijā ar PR [alfa-2b peginterferons subkutāni pa 1,5 µg/kg/ nedēļā un perorāls ribavirīns devā, kas atkarīga no ķermeņa masas (600 – 1 400 mg divas reizes dienā, dienas devu dalot divās reizes devās)] un tikai PR. Pacienti ar nulles atbildreakciju (vēsturiski definēta kā HCV-RNS vīrusu slodzes samazināšanās par $< 2 \log_{10}$ līdz 12. nedēļai ar iepriekš izmantoto terapiju) tika izslēgti. Pētījuma dalībnieki tika randomizēti attiecībā 1:2:2 un stratificēti, pamatojoties uz reakciju pret iepriekšējo terapijas shēmu (pacienti, kuriem radies slīpības recidīvs, un pacienti, kas daļēji reaģējuši uz terapiju) un uz HCV apakštipu (1a un 1b), tika iedalīti vienā no šādām terapijas grupām:

- Alfa-2b peginterferons + ribavirīns 48 nedēļas (PR48).
- Alfa-2b peginterferons + ribavirīns 4 nedēļas, bet turpmāk – Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā + alfa-2b peginterferons + ribavirīns 32 nedēļas. Tad pētījuma dalībnieki turpināja lietot atšķirīgas terapijas shēmas atkarībā no reakcijas pret terapiju 8. ĀN (Victrelis RGT). Visi pacienti šajā terapijas grupā Victrelis lietoja tikai 32 nedēļas.
 - Pētījuma dalībnieki, kuriem 8. ĀN un 12. ĀN bija nenosakāms HCV-RNS līmenis (agrīna atbildes reakcija), terapiju pabeidza 36. ĀN apmeklējumā.
 - Pētījuma dalībniekiem, kam 8. ĀN bija nosakāms HCV-RNS līmenis, bet 12. ĀN tas nebija nosakāms (pacienti ar vēlīnu reakciju pret terapiju), 36. ĀN apmeklējumā terapija slēpti tika mainīta pret placebo, un viņi turpināja terapiju ar alfa-2b peginterferona un ribavirīna kombināciju vēl 12 nedēļas. Šiem pacientiem kopējais terapijas ilgums bija 48 nedēļas.
- Alfa-2b peginterferons + ribavirīns 4 nedēļas, tad – Victrelis pa 800 mg trīs reizes dienā + alfa-2b peginterferons + ribavirīns 44 nedēļas (Victrelis-PR48).

Visiem pacientiem, kuriem 12. ĀN plazmā bija nosakāms HCV-RNS līmenis, terapija tika pārtraukta. Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR) pret terapiju tika definēta, kā nenosakāms¹ HCV-RNS līmenis plazmā 24. novērošanas nedēļā.

Grupās randomizētiem pacientiem, kuri saņēma kāda pētījumā izmantotā līdzekļa vismaz vienu devu (pilnas analīzes populācija), alfa-2b peginterferona un ribavirīna terapijas papildināšana ar Victrelis nozīmīgi palielināja SVR biežumu, salīdzinot ar tikai alfa-2b peginterferona un ribavirīna terapiju (59 % līdz 66 % Victrelis terapijas grupās un 21 % PR48 kontroles grupā), bet daudzu iepriekšējās terapijas neveiksmju gadījumā samazināja terapijas ilgumu līdz 36 nedēļām (skatīt 7. tabulu). Sekundārā analīze par pētījuma dalībniekiem, kuri pēc četras nedēļas ilgās sākumterapijas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu lietoja vismaz vienu Victrelis vai placebo devu (modificēta ārstēt paredzētā populācija), liecināja, ka Victrelis terapijas grupās SVR biežums bija 61 % līdz 67 %, bet PR48 kontroles grupā – 22 %.

SVR panākšana bija saistīta ar pētījuma dalībnieka reakciju pret alfa-2b peginterferona un ribavirīna terapiju neatkarīgi no tā, vai tā definēta kā reakcija pret iepriekšējo terapijas shēmu vai kā HCV-RNS līmeņa pazemināšanās 4. ĀN (skatīt 7. tabulu). Atbildes reakcija 4. ĀN bija nozīmīgāks SVR prognozējošs faktors nekā atbildes reakcija pret iepriekšējo terapijas shēmu un ļāva paredzēt pētījuma dalībnieka atbildes reakciju pret interferonu terapijas laikā.

7. tabula.

¹ Klīniskajos pētījumos HCV-RNS līmenis plazmā tika noteikts ar Roche COBAS Taqman testu, kura noteikšanas robežvērtība ir 9,3 SV/ml un kvantitatīvās noteikšanas robežvērtība ir 25 SV/ml.

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR)[#], ārstēšanas kursa beigās (EOT) un recidīva^{**} biežums pacientiem, kuriem iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga

| | | | Victrelis-RGT (N = 162) | Victrelis-PR48 (N = 161) | PR48 (N = 80) |
|---|---|--|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Visi pacienti[§] | | SVR [#] % (n/N) 95 % TI | 59 (95/162) (51,5, 66,2) | 66 (107/161) (59,2, 73,8) | 21 (17/80) (12,3, 30,2) |
| | | EOT %, (n/N) 95 % TI | 70 (114/162) (63,3, 77,4) | 77 (124/161) (70,5, 83,5) | 31 (25/80) (11,3, 41,3) |
| | | Recidīvs ^{**} %, (n/N) 95 % TI | 15 (17/111) (8,6, 22,0) | 12 (14/120) (5,9, 17,5) | 3 (8/25) (17,3, 50,3) |
| Atbildes reakcija pret iepriekš veiktu ārstēšanu | Pacienti, kam iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija^{***} | SVR [#] % (n/N) 95 % TI | 40 (23/57) | 52 (30/58) | 7 (2/29) |
| | | EOT %, (n/N) 95 % TI | 54 (31/57) | 60 (35/58) | 10 (3/29) |
| | | Recidīvs ^{**} %, (n/N) 95 % TI | 18 (5/28) | 14 (5/35) | 33 (1/3) |
| | Iepriekš bijuši recidīvi[†] | SVR [#] % (n/N) 95 % TI | 65 (72/105) | 75 (77/103) | 29 (15/51) |
| | | EOT %, (n/N) 95 % TI | 79 (83/105) | 86 (89/103) | 43 (22/51) |
| | | Recidīvs ^{**} %, (n/N) 95 % TI | 14 (12/83) | 10 (9/86) | 32 (7/22) |

| | | | Victrelis-RGT (N = 162) | Victrelis-PR48 (N = 161) | PR48 (N = 80) |
|---|---|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Atbildes reakcija ievadperiodā[‡] (Virusu slodzes samazinājums) | samazinājums < 1-log₁₀ | SVR [‡] % (n/N) 95 % TI | 33 (15/46) | 34 (15/44) | 0 (0/12) |
| | | EOT %, (n/N) 95 % TI | 41 (19/46) | 48 (21/44) | 0 (0/12) |
| | | Recidīvs** %, (n/N) 95 % TI | 12 (2/17) | 25 (5/20) | 0 (0/0) |
| | samazinājums ≥ 1-log₁₀ | SVR [‡] % (n/N) 95 % TI | 73 (80/110) | 79 (90/114) | 25 (17/67) |
| | | EOT %, (n/N) 95 % TI | 86 (95/110) | 89 (101/114) | 37 (25/67) |
| | | Recidīvs** %, (n/N) 95 % TI | 16 (15/94) | 9 (9/99) | 32 (2/25) |

* Pilns analīzes kopums (FAS) ietvēra visus randomizētos pētījuma dalībniekus (N = 103), kuri saņēma vismaz vienu jebkādu pētāmo zāļu (alfa-2b peginterferona, ribavīrīna vai victrelis) devu. Vidējais randomizēto pētījuma dalībnieku vecums bija 52,7 gadi. Sadalījums pēc rases pētījuma dalībnieku vidū bija šāds: 85 % baltādaino, 12 % melnādaino, 1 % aziātu, < 1 % vai āķu rasu pēcteču, < 1 % Havaju salu vai citu Klusā okeāna salu pamatiedzīvotāju. Pētījuma dalībnieku sadalījums pēc dzimuma bija šāds: 67 % vīriešu un 33 % sievietes.

** Recidīva biežums bija pētījuma dalībnieku daļa ar nenosakāmu HCV-RNS ārstēšanas noslēgumā (EOT) un nosakāmu HCV-RNS novērošanas beigās (EOF) no tiem pētījuma dalībniekiem, kam HCV-RNS nebija nosakāma EOT un par kuriem bija pieejami EOF dati.

*** Pacienti kam bijusi daļēja atbildes reakcija pret iepriekš veiktu ārstēšanu = pacienti, kas nav sasnieguši SVR pēc vismaz 12 nedēļas ilgas iepriekšējās terapijas ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, bet kam konstatēta HCV-RNS līmeņa samazināšanās par > 1-log₁₀ 12. nedēļā un nosakāmu HCV-RNS ārstēšanas noslēgumā (EOT).

† Iepriekš bijuši recidīvi = pētījuma dalībnieki, kam nav sasniegts SVR pēc vismaz 12 iepriekšējās ārstēšanas ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu nedēļām, bet kam bijusi nenosakāma HCV-RNS ārstēšanas noslēgumā.

‡ Vienpadsmit pacientiem nebija 4. ĀN novērtējuma (HCV-RNS), un viņi netika pieskaitīti ievadperioda atbildes reakcijas rezultātiem.

‡‡ SVR: definēts kā nenosakāms¹ HCV-RNS plazmas līmenis novērošanas perioda 24 nedēļā (FW). Ja pēc FW 24 ir pieejamas citas HCV-RNS līmeņa vērtības, tiek izmantota pēdējā pieejamā vērtība pēc FW 24. Ja šādas vērtības FW 24 nav, tiek izmantota FW 12 vērtība. SVR biežums (izmantojot "trūkstoši dati=neveiksmi" pieeju) bija 17/80 [21,3 %] PR48, 94/162 [58,0%] Victrelis-RGT, 106/161 [65,8 %], Victrelis-PR48.

§ Pētījuma dalībnieku ar cirozi skaits ir ierobežots (kur kopumā no 49 pacientiem ar Victrelis tika ārstēti 39 pacienti).

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR), kas saņem līdzīgu terapiju līdz 36. nedēļai

8. tabulā parādīta stabila virusoloģiskā atbildes reakcija atbilstoši ārstēšanas grupai pacientiem, kam bijusi neveiksmīga iepriekšējā terapija un agrīna atbildes reakcija (nenosakāma HCV RNS 8. ĀN) vai vēlīna atbildes reakcija (nosakāma HCV RNS 8. ĀN, bet pēc tam nenosakāma) un kas saņēmuši līdzīgu terapiju līdz 36. nedēļai.

¹ Klīniskajos pētījumos HCV-RNS līmenis plazmā tika noteikts ar Roche COBAS Taqman testu, kura noteikšanas robežvērtība ir 9,3 SV/ml un kvantitatīvās noteikšanas robežvērtība ir 25 SV/ml.

8. tabula

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR), ārstēšanas kursa beigas (EOT) un recidīvs pacientiem, kam bijusi neveiksmīga iepriekš veikta terapija (pacienti ar agrīnu un vēlīnu atbildes reakciju)

| | Victrelis-RGT | Victrelis-PR48 | Atšķirības punkta aprēķins (Victrelis-RGT mīnus Victrelis-PR48) [95 % TI] |
|---|----------------------|-----------------------|--|
| Pacienti ar agrīnu atbildes reakciju (N = 144) | | | |
| SVR %, (n/N) | 88,7 (63/71) | 97,3 (71/73) | -8,5 [-16,8, -0,5] |
| EOT %, (n/N) | 98,6 (70/71) | 98,6 (72/73) | - |
| Recidīvs %, (n/N) | 10,1 (7/69) | 0 (0/71) | |
| Pacienti ar vēlīnu atbildes reakciju (N = 75) | | | |
| SVR %, (n/N) | 80 (18/35) | 72,5 (29/40) | 7,5 [-11,7, 26,7] |
| EOT %, (n/N) | 97,1 (34/35) | 92,5 (37/40) | - |
| Recidīvs %, (n/N) | 17,6 (6/34) | 19,4 (7/36) | - |

Datu ierobežojumu dēļ iepriekš ārstētiem pacientiem, kam ir agrīna atbildes reakcija, kā konservatīvs pasākums ir ieteicams kopējo ārstēšanas ilgumu pagarināt līdz 48 nedēļām salīdzinājumā ar pārbaudīto, 36 nedēļas ilgo ārstēšanu (testēto RGT), pievienojot 12 nedēļas ilgu peginterferona un ribavirīna konsolidācijas fāzi pēc triju komponentu terapijas beigām 36. nedēļā.

Pētījumā ar alfa-2a peginterferonu, ārstējot iepriekš ārstētus pacientus, iegūti tādi paši rezultāti kā P05101 pētījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga: pacienti, kuriem atbildes reakcija uz terapiju nav bijusi, pacienti, kuri iepriekš daļēji reaģējuši uz terapiju un pacienti, kuriem radies slimības recidīvs pēc ārstēšanas ar interferonu un ribavirīnu.

PROVIDE (P05514) bija atklātā, vienā grupas pētījums, kurā lietoja Victrelis pa 800 mg iekšķīgi trīs reizes dienā kombinācijā ar PR [alfa-2b peginterferons subkutāni pa 1,5 µg/kg/ nedēļā un perorāls ribavirīns devā, kas atkarīga no ķermeņa masas (600 – 1 400 mg divas reizes dienā, dienas devu dalot divās reizes devās)] pieaugušiem pacientiem ar 1. genotipa C hepatīta vīrusa hronisku infekciju (HCV), kuriem iepriekš bija 2. un 3. fāzes kombinētās terapijas ar Victrelis pētījumos esot PR kontroles grupās netika panākta SVR. Pacienti, kuri tika iekļauti PROVIDE pētījumā 2 nedēļu laikā pēc pēdējās devas lietošanas PR pamatpētījumā, 44 nedēļas lietoja Victrelis 800 mg trīs reizes dienā + PR. Pacienti, kurus 2 nedēļu laikā nevarēja iekļaut šajā pētījumā, 4 nedēļas lietoja PR un pēc tam 44 nedēļas Victrelis 800 mg trīs reizes dienā + PR.

Pacientiem 62% gadījumos (104/168) bija genotips 1a un 38% (63/168) genotips 1b. Desmit procentiem pacientu (17/168) bija ciroze, ieskaitot 3 (6%) pacientu, kuriem atbildes reakcija uz terapiju iepriekš nav bijusi, 2 (7%) pacientu, kuriem radies slimības recidīvs pēc ārstēšanas un 12 (14%) pacientu, kuri iepriekš daļēji reaģēja uz terapiju.

SVR biežums pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu devu no jebkurām pētījuma zālēm (ārstēt paredzētā populācija) ir norādīts 9. tabulā. SVR biežums pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu Victrelis devu (proti, izņemot pacientus, kuri pārtrauca daļību pētījumā PR sākumterapijas laikā) ir 41% pacientu, kuriem atbildes reakcija uz terapiju iepriekš nav bijusi, 67% pacientu, kuri iepriekš daļēji reaģēja uz terapiju un 96% pacientu, kuriem radies slimības recidīvs pēc ārstēšanas.

9. tabula

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR)[§], ārstēšanas kursa beigas (EOT) un recidīva[†] biežums pacientiem, kuriem iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga

| | Pacienti bez atbildes reakcijas*** pamatpētījumā (52) | Pacienti ar daļēju atbildes reakciju*** pamatpētījumā (85) | Pacienti ar slimības recidīvu [†] pamatpētījumā (29) | Visi (168) |
|-------------------------------|---|--|---|---------------|
| SVR [§] % (n/N) | 38% (20/52) | 67% (57/85) | 93% (27/29) | 63% (106/168) |
| EOT % (n/N) | 44% (23/52) | 82% (70/85)** | 97% (28/29) | 73% (123/168) |
| Recidīvs [†] % (n/N) | 13% (3/23) | 15% (10/67) | 0% (0/27) | 11% (13/119) |

* Ārstēt paredzētās (*Intent-to-Treat* - ITT) populācijas sastāvā bija visi pacienti (N = 168), kuri saņēma vismaz vienu jebkuru pētījuma zāļu (alfa-2b peginterferona, ribavirīna vai Victreli), devu. Sadalījums starp rasēm bija šāds: 84% baltās rases pacienti, 13% melnās rases pacienti, 2% aziātu rases pacienti un 1% citas rases pacienti. Pacientu dzimuma sadalījums bija 67% vīrieši un 33% sievietes.

** Recidīva biežums bija to pētījuma dalībnieku skaits procentos, kuriem terapijas beigās (EOT) bija nenosakāms HCV-RNS līmenis, bet novērošanas perioda beigās (EOF) HCV-RNS līmenis bija nosakāms, no visiem pētījuma dalībniekiem, kuriem EOT bija nenosakāms HCV-RNS līmenis un par kuriem bija pieejami EOF dati.

*** Pacienti bez atbildes reakcijas: pacienti, kuriem HCV-RNS līmenis bija samazinājies zemāks kā 2 log₁₀ līdz 12 ārstēšanas nedēļai ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu.

**** Pacienti kuriem bijusi daļēja atbildes reakcija: pacienti, kuri nav sasnieguši SVR pēc vismaz 12 nedēļas ilgas iepriekšējās terapijas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, bet uzrādīja HCV-RNS līmeņa samazinājumu ≥ 2 log₁₀ līdz 12 ārstēšanas nedēļai un nosakāmu HCV-RNS ārstēšanas noslēgumā (EOT).

[†] Pacienti ar slimības recidīvu: pacienti, kuri pēc vismaz 12 iepriekšējās ārstēšanas nedēļām ar alfa 2b peginterferonu un ribavirīnu nav sasnieguši SVR, bet kuriem bijusi nenosakāma HCV-RNS ārstēšanas noslēgumā.

[§] SVR: definēts kā nenosakāms¹ HCV-RNS līmenis 24. novērošanas nedēļā (FW). Ja pieejamas citas HCV-RNS līmeņa vērtības, tiek izmantota pēdējā pieejamā vērtība pēc FW 24. Ja šādas vērtības FW 24 nebija, tika izmantota FW 12 vērtība.

Ilgtermiņa efektivitātes dati

3 gadu pagarinājuma pētījumā pacientiem, kas sasniedza SVR ar Victreli saturošiem līdzekļiem parādījās, ka > 99% (632/636) pacientu saglabājās SVR (bez recidīva) visā pagarinājuma periodā (vidējais ilgums 3,4 gadi).

Pētnieciskā IL28B farmakogenoma analīze Victreli 3. fāzes pētījumos

Genētiskā polimorfisma gēna, kas kodē interferonu-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, C nomaiņa ar T), turpinājās ir spēcīgs faktors, kas nosaka atbildes reakciju pret alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu. *IL28B* rs12979860 tika genotipiski noteikts 653 no 1048 (62 %) pētāmajām personām SPRINT-2 (iepriekš neārstēti) un 259 no 394 (66 %) pētāmajām personām RESPOND-2 (neveiksmīga iepriekšējā terapija) [klīnisko pētījumu aprakstus skatīt 5.1. apakšpunktā]. Šīs retrospektīvās apakšgrupas analīzes rezultāti interpretējami uzmanīgi mazā pētāmo skaita dēļ un iespējamo apakšpētījuma populācijas atšķirību dēļ, salīdzinot ar kopējo pētījuma populāciju.

Victreli pievienošanas divu komponentu terapijai pievienotās vērtības pakāpe C/C pacientiem būs atkarīga no varbūtības, ar kādu tiks sasniegta SVR tikai ar divu komponentu terapiju. 89 % C/C

¹ Klīniskajos pētījumos HCV-RNS līmenis plazmā tika noteikts ar Roche COBAS Taqman testu, kura noteikšanas robežvērtība ir 9,3 SV/ml un kvantitatīvās noteikšanas robežvērtība ir 25 SV/ml.

pacientu, kas saņēma triju komponentu terapiju salīdzinājumā ar 52 % iepriekš neārstēto ne-C/C pacientu, 8. ĀN bija nenosakāma HCV-RNS, un tiem bija piemērota īslaicīgāka terapija.

10. tabula
Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR) pēc *IL28B* rs12979860 genotipa

| Klīniskais pētījums | <i>IL28B</i> rs12979860 genotips | PR48* SVR, % (n/N) | Victrelis-RGT* SVR, % (n/N) | Victrelis-PR48* SVR, % (n/N) |
|---|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
| SPRINT-2 (iepriekš neārstētas pētāmās personas) | C/C | 78 (50/64) | 82 (63/77) | 80 (44/55) |
| | C/T | 28 (33/116) | 65 (67/103) | 71 (82/115) |
| | T/T | 27 (10/37) | 55 (23/42) | 59 (26/44) |
| RESPOND-2 (pētāmās personas, kurām iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga) | C/C | 46 (6/13) | 79 (22/28) | 77 (17/22) |
| | C/T | 17 (5/29) | 61 (38/62) | 63 (48/66) |
| | T/T | 50 (5/10) | 55 (6/11) | 72 (13/18) |

*Lūdzu skatīt 5.1. apakšpunktā klīnisko pētījumu aprakstu katrai ārstēšanas grupai.

Pašlaik tiek pētīts vai pēc agrīnas virusoloģiskās atbildes reakcijas, veicot ārstēšanu, un/vai *IL28B* genotipa var droši identificēt pacientus, kam visticamāk nebūs nozīmīgs boceprevīra lietošanas ieguvums (lielāks SVR biežums vai īss ārstēšanas kurss), ja to lieto papildus divu komponentu terapijai.

Ribavirīna devas samazināšanas lietošana salīdzinot ar eritropoetīna lietošanu anēmijas ārstēšanā iepriekš neārstētiem pacientiem

Tika veikts randomizēts, paralēlu grupu, atklāts pētījums (P06086), lai salīdzinātu divas anēmijas terapijas metodes (eritropoetīna lietošanu pret ribavirīna devas samazināšanu), iesaistot 687 pacientus, tostarp 60 cirozes pacientus ar iepriekš neārstētu HCV 1. genotipa infekciju, kuri kļuva anēmiski terapijas laikā, lietojot Victrelis par 800 mg iekšķīgi trīs reizes dienā kombinācijā ar PR [alfa-2b peginterferons subkutāni pa 1,5 µg/kg/ nedēļā un perorāls ribavirīns devā, kas atkarīga no ķermeņa masas (600 – 1 400 mg divas reizes dienā, dienas devu dalot divās reizēs devās)].

Ja hemoglobīna koncentrācija serumā turpināja samazināties līdz $\leq 8,5$ g/dl, pacientus var ārstēt ar papildu anēmijas terapijas metodēm, ieskaitot eritropoetīna lietošanu vai ribavirīna devas samazināšanu.

SVR biežums pacientiem, kuri tika randomizēti samazinātas ribavirīna devas lietošanas grupā bija līdzīgs kā pacientiem, kuri tika randomizēti eritropoetīna lietošanas grupā.

Table 11

Stabila virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR)* un recidīva[†] biežums anēmijas ārstēšanā terapiju iepriekš nesāņēmušiem pacientiem lietojot ribavirīna devas samazināšanu, salīdzinot ar eritropoetīna lietošanu

| | Pacienti, kuri tika randomizēti samazinātas ribavirīna devas grupā (N=249) | Pacienti, kuri tika randomizēti eritropoetīna lietošanas grupā (N=251) |
|--------------------------|--|--|
| SVR [‡] % (n/N) | 71,5% (178/249) | 70,9% (178/251) |
| Recidīva % (n/N) | 9,7% (19/196) | 9,6% (19/197) |

* Pilnās analīzes kopu (*Full Analysis Set – FAS*) veidoja visi pacienti, kuri kļuva anēmiski (hemoglobīna koncentrācija serumā aptuveni ≤ 10 g/dl ārstēšanas periodā) un tika randomizēti samazinātas ribavirīna devas lietošanas grupā vai eritropoetīna lietošanas grupā (N=500). Cilvēki nejaušināti iedalīti pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 49 gadi. Pētījuma dalībnieku sadalījums pa rasēm bija šāds: 77% baltādaini, 19% melnādaini un 4% citi. Pētījuma dalībnieku sadalījums atkarībā no dzimuma bija 37% vīriešu un 63% sieviešu.

[†] Recidīva biežums bija to pētījuma dalībnieku skaits procentos, kuriem terapijas beigās (EOT) bija nenosakāms HCV-RNS līmenis, bet EOF HCV-RNS līmenis bija nosakāms, no visiem pētījuma dalībniekiem, kuriem EOT bija nenosakāms HCV-RNS līmenis un par kuriem bija pieejami EOF dati.

[‡] SVR: definēts kā nenosakāms SVR¹ HCV-RNS līmenis 24. novērošanas nedēļā (FW). Ja pieejamas citas HCV-RNS līmeņa vērtības, tiek izmantota pēdējā pieejamā vērtība pēc FW 24. Ja šādas vērtības FW 24 nebija, tika izmantota FW 12 vērtība. SVR biežums (izmantojot "trūkst datu = neveiksmīgs rezultāts" pieeju) bija līdzīgi datiem tabulā: 69,9% (174/249) pacientiem, kuri tika randomizēti samazinātas ribavirīna devas lietošanas grupā; 68,5% (172/251) pacientiem, kuri tika randomizēti eritropoetīna lietošanas grupā.

Ribavirīna devas samazināšana ≥ 5 soļiem anēmijas ārstēšanā tika veikta 77 pacientiem. Vairumam šo pacientu (n=54), mazākā ribavirīna deva, ko lietoja vismaz 14 dienas bija ≥ 600 mg/dienā. Ierobežots skaits pacientu (n=12) saņēma ribavirīna devu ≤ 200 mg/dienā vismaz 14 dienas.

Ārstēšanas pārtraukšanas biežums anēmijas dēļ bija 2% (5/249) pacientiem, kuri tika randomizēti samazinātas ribavirīna devas lietošanas grupā un 2% (6/251) pacientiem, kuri tika randomizēti eritropoetīna lietošanas grupā. Ārstēšanas pārtraukšanas gadījumi bija 4% (10/249) pacientiem, kuri tika randomizēti samazinātas ribavirīna devas lietošanas grupā un 2% (5/251) pacientiem, kuri tika randomizēti eritropoetīna lietošanas grupā.

Eritropoēzi stimulējošu līdzekļu lietošana saistīta ar paaugstinātu trombembolijas risku, tostarp plaušu emboliju, akūtu miokarda infarktu, insultu un dziļo vēnu trombozi.

Pediatrikās populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Victrelis pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijās hroniska C vīrusa hepatīta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas boceprevīrs uzsūcās ar T_{max} mediānu 2 stundas. Līdzsvara koncentrācijas AUC, C_{max} un C_{min} palielinājās mazāk nekā proporcionāli devai un 800 mg un 1200 mg devas

¹ Klīniskajos pētījumos HCV-RNS līmenis plazmā tika noteikts ar Roche COBAS Taqman testu, kura noteikšanas robežvērtība ir 9,3 SV/ml un kvantitatīvās noteikšanas robežvērtība ir 25 SV/ml.

gadījumā individuālās kopējās sistēmiskās iedarbības būtiski pārklājās, liecinot par absorbcijas mazināšanos lielāku devu gadījumā. Līdzeklis akumulējas minimāli, un farmakokinētisks līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc aptuveni 1 dienas, ja zāles tiek lietotas trīs reizes dienā.

Veseliem pētījuma dalībniekiem, kas zāles lietoja tikai pa 800 mg trīs reizes dienā, boceprevīra kopējās sistēmiskās iedarbības raksturlielumi bija $AUC(\tau)$ 6 147 ng•h/ml, C_{max} 1 913 ng/ml un C_{min} 90 ng/ml.

Farmakokinētiskie rezultāti veseliem pētījuma dalībniekiem un ar HCV inficētiem pacientiem bija līdzīgi.

Victrelis absolūtā biopieejamība nav tikusi pētīta.

Pārtikas ietekme uz perorālu absorbciju

Victrelis jālieto kopā ar pārtiku. Pārtika palielināja boceprevīra kopējo sistēmisko iedarbību par 60 %, ja zāļu deva – 800 mg trīs reizes dienā - tika lietota ar maltīti, salīdzinot ar to lietošanu tukšā dūšā. Boceprevīra biopieejamība nebija atkarīga no maltītes veida (piemēram, trelis vai liesa) un lietošanas laika – 5 minūtes pirms maltītes, maltītes laikā vai uzreiz pēc maltītes beigām.

Izkliede

Boceprevīra vidējais šķietamais izkļedes tilpums (Vd/F) līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 772 l. Pēc vienas Victrelis 800 mg devas piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem ir aptuveni 75 %. Boceprevīrs tiek lietots kā divu diastereomēru maisījums aptuveni vienādā daudzumā, un plazmā šie izomēri strauji savstarpēji pārvēršas. Līdzsvara stāvoklī pieejama abu diastereomēru attiecība ir aptuveni 2:1, turklāt dominējošais diastereomērs ir farmakoloģiski aktīvais.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecina, ka boceprevīra metabolismus notiek galvenokārt ar aldoketoreduktāzes (AKR) pastarpinātu reakciju ķēdi līdz reducēta ketona metabolītiem, kuriem nepiemīt aktivitāte pret HCV. Pēc vienas ¹⁴C-boceprevīra 800 mg iekšķīgas devas vislielākā daudzumā asinīs esošie metabolīti bija reducēta ketona metabolītu diastereomēru maisījums, un to vidējā kopējā sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 4 reizes lielāka par boceprevīra sistēmisko iedarbību. Boceprevīrs tiek pakļauts arī CYP3A4/5 pastarpinātam oksidatīvam metabolismam, taču tas notiek mazākā pakāpē.

Eliminācija

Boceprevīrs tiek izvadīts ar vidējo eliminācijas pusperiodu no plazmas ($t_{1/2}$) aptuveni 3,4 stundas. Boceprevīra vidējais kopējais organisma klīrenss (CL/F) ir aptuveni 161 l/h. Pēc vienas 800 mg iekšķīgas ¹⁴C-boceprevīra devas aptuveni 79 % un 9 % devas tiek izvadīti attiecīgi ar fecēm un urīnu, un aptuveni 5 % un 3 % ievadītā radioaktīvā oglekļa izotopa tiek izvadīti boceprevīra formā ar fecēm un urīnu. Šie dati liecina, ka boceprevīrs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām.

Īpašs pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar stabiliem hroniskiem aknu darbības traucējumiem dažādā pakāpē (viegli, vidēji smagi un smagi), netika atklātas klīniski nozīmīgas farmakokinētisko raksturlielumu atšķirības, un devas pielāgošana nav ieteicama. Papildu informāciju par Victrelis lietošanu pacientiem ar progresējošu aknu slimību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS) un veseliem pētījuma dalībniekiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētisko īpašību atšķirības. Boceprevīru nav iespējams izvadīt ar dialīzes

palīdzību. Šādiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jebkādā pakāpē devas pielāgošana nav nepieciešama.

Dzimums

Pieaugušiem pacientiem III fāzes pētījumu laikā nav novērotas ar dzimumu saistītas farmakokinētisko īpašību atšķirības.

Rase

Victrielis populāciju farmakokinētiska analīze liecināja, ka rasei nav acīmredzamas ietekmes uz kopējo sistēmisko iedarbību.

Vecums

Victrielis populāciju farmakokinētiska analīze liecināja, ka vecumam nav acīmredzamas ietekmes uz kopējo sistēmisko iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

In vitro suņu Purkinjē šķiedru pētījumā boceprevīrs paildzināja darbības potenciālu atgriezenisku biežuma atkarību no tā lietošanas; šī fakta klīniskā nozīme joprojām ir neskaidra.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos boceprevīrs gadījumos, kad tā iedarbības intensitāte bija mazāka par to, ko pēc ieteikto terapeitisko devu lietošanas novēro cilvēka organismā, izraisīja žurku sēklinieku deģenerāciju. Pelēm vai pērtiķiem šī parādība nav novērota.

Dažādos *in vitro* vai *in vivo* veiktos testos, tostarp baktēriju mutagenitātes, cilvēka perifēro asiņu limfocītu un peļu kodoliņu testos boceprevīrs nebija genotoksisks.

Divus gadus ilgu kancerogenitātes pētījumu laikā kancerogenitāte netika novērota, tomēr pelēm gadījumos, kad sistēmiskās iedarbības intensitāte bija 5,7 reizes lielāka par to, ko pēc ieteikto terapeitisko devu lietošanas novēro cilvēka organismā, palielinājās hepatocelulāru adenomu sastopamība, kas nebija statistiski nozīmīga. Žurkām karcinomas vai adenomas netika novērotas. Tiek uzskatīts, ka šos hepatocelulāros audzējumus izraisa enzīmu indukcija, tādēļ attiecībā uz cilvēku tiem nav nozīmes.

Ir novērots, ka boceprevīrs un tā atvasinājumi laktācijas laikā izdalās žurku pienā. Aprēķināts, ka boceprevīra iedarbības intensitāte cilvēka zīdaiņa organismā ir mazāk par 1 % devas.

Gadījumos, kad žurku mātišu organismā boceprevīra iedarbības intensitāte bija 1,2 reizes lielāka par to, ko cilvēka organismā novēro terapeitiskās devas lietošanas, tas izraisīja atgriezenisku ietekmi uz fertilitāti un embrija agrīno attīstību. Pavājināta auglība novērota arī žurku tēviņiem, kas, ticamāk, varētu būt sēklinieku deģenerācijas sekas (pelēm un pērtiķiem sēklinieku deģenerācija nav novērota). Ir novērots, ka boceprevīra devas, kas toksiskas žurku un trušu mātišu organismam, nav embriotoksiskas vai teratogēnas.

Par jauniem žurkām iegūtie dati liecina, ka boceprevīra farmakokinētiskais raksturojums var atšķirties no pieaugušām žurkām, domājams, dažu nenobriedušu metabolisma ceļu dēļ. Klīniski pediatriiski iedarbības intensitātes dati nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Nātrija laurilsulfāts

Mikrokristāliska celuloze
Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Preželatinizēta ciete
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanā apdrukas tinte satur

Šellaku
Sarkano dzelzs oksīdu (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāšana pie farmaceita

Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2°C–8 °C).

Uzglabāšana pie pacienta

- Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2°C–8 °C) līdz derīguma termiņa beigām VAI
 - Līdz derīguma termiņa beigām ne ilgāk par trim mēnešiem uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30 °C. Pēc tam šīs zāles jāiznīcina.
- Uzglabāt oriģinālajā blisterī. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi polihlortrifluoretilēna/PVH/alumīnija blisteri pa 4 cietajām kapsulām vienā blistera dobumā. Visi blistera dobumi (konfigurācijā pa trim blistera dobumiem vienā blisterī) ir termiski noslēgti ar atlobāmu pārklājumu un iepakoti.

Iepakojumu lielumi: kartona kārbīņa ar 84 cietajām kapsulām un daudzdevu iepakojums, kas satur 336 (4 iepakojumi pa 84) cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011.gada 18. jūlijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016.gada 18. februāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1. un 2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka visi ārsti, kam paredzēts nozīmēt vai lietot Victrelis, saņem veselības aprūpes speciālistiem paredzētu mācību materiālu paketi, kurā izlaides brīdī būs iekļauts:

- ārstiem paredzēts mācību materiāls;
- pilns Victrelis zāļu apraksts;
- pacientiem paredzēta lietošanas instrukcija.

Ārstiem paredzētajā mācību materiālā jāiekļauj šādi galvenie elementi:

- detalizēta informācija par hematoloģisko traucējumu (īpaši anēmijas) risku, kas saistīts ar Victrelis lietošanu. Šeit ar faktu palīdzību jāapraksta hematoloģiskie traucējumi no sastopamības un rašanās laika viedokļa, kā arī ar šiem traucējumiem saistītie klīniskie simptomi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte ar Blue box

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Victrelis 200 mg cietās kapsulas
boceprevir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mg boceprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Multipaka: 336 cietās kapsulas (4 paciņas pa 84 kapsulām)
84 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)



Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kapsulu nedrīkst izspiest caur blisteri.
Lietot kopā ar maltīti.
Lietot 3 reizes dienā: no rīta, pēcpusdienā un vakarā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**Uzglabāšana pie farmaceita**

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāšana pie pacienta

- Uzglabāt ledusskapī līdz derīguma termiņa beigām

VAI

- Līdz derīguma termiņa beigām ne ilgāk par trim mēnešiem uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā blisterī. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR SĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējiem prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/704/001 33 cietās kapsulas

EU/1/11/704/002 4 cietās kapsulas

13. SĒRĶAS NUMURS

Stāja:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vicirelis

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Iekšējā kastīte bez Blue box

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Victrelis 200 mg cietās kapsulas
boceprevir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mg boceprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

84 cietās kapsulas. Multipakas sastāvdaļa, nav pārdošana atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)



Iekšķīgai lietošanai.
Kapsulu nedrīkst izspiest caur blisteri.
Pirms lietošanas ieteikt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

- Uzglabāt ledusskapī līdz derīguma termiņa beigām.
VAI
 - Līdz derīguma termiņa beigām ne ilgāk par trim mēnešiem uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30 °C.
- Uzglabāt oriģinālajā blisterī. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(US)

EU/1/11/704/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS IĀKĀRĒBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vietel:

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Victrelis 200 mg cietās kapsulas
boceprevir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



Atvērt šeit

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Victrelis 200 mg cietās kapsulas boceprevir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Victrelis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Victrelis lietošanas
3. Kā lietot Victrelis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Victrelis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Victrelis un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Victrelis

Victrelis satur aktīvo vielu, ko sauc par boceprevīru un kas palīdz cīnīties ar C hepatīta infekciju, pārtraucot C hepatīta vīrusa vairošanos. Victrelis vienmēr jālieto kopā ar divām citām zālēm. To nosaukumi ir alfa peginterferons un ribavirīns. Victrelis nedrīkst lietot vienu pašu.

Kādam nolūkam Victrelis lieto

Victrelis kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu lieto hroniskas C hepatīta vīrusa infekcijas (ko sauc arī par HCV infekciju) ārstēšanai pieaugušajiem.

Victrelis var lietot pieaugušajiem, kuriem iepriekš HCV infekcija nav ārstēta, kā arī pieaugušajiem, kuri iepriekš ir lietojuši zāles, ko sauc par "interferoniem" vai "pegilētajiem interferoniem".

Kā Victrelis darbojas

Victrelis nomāc tiešo vīrusu replikāciju un šādā veidā veicina C hepatīta vīrusu skaita samazināšanos Jūsu organismā.

2. Kas Jums jāzina pirms Victrelis lietošanas

Nelietojiet Victrelis kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** pret boceprevīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir iestājusies **grūtniecība**;
- ja Jums ir slimība, ko sauc par "autoimūnu hepatītu";
- ja Jūs lietojat bepridilu, pimozīdu, lurazidonu, midazolāmu (iekšķīgi), triazolāmu (iekšķīgi), simvastatīnu, lovastatīnu, alfuzosīnu, silodosīnu, melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātus (piemēram, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, ergotamīnu vai metilergonovīnu), lumefantrīnu, halofantrīnu, kvetiapīnu vai tirozīnkināzes inhibitorus.

Nelietojiet Victrelis, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Victrelis lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Atgādinājums: pirms sākt lietot Victrelis, lūdzam izlasīt punktu "Nelietojiet" arī alfa peginterferona un ribavirīna lietošanas instrukcijās.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms zāļu lietošanas šādos gadījumos:

- ja Jums jebkad ir bijusi ar asinīm saistīta problēma, piemēram, **anēmija** (nepietiekami daudz veselu eritrocītu, kas nogādā skābekli Jūsu orgānos);
- ja Jums kādreiz ir bijušas asins sastāva pārmaiņas, piemēram, neitropēnija (noteikta veida balto asins šūnu trūkums). Neitropēnija ietekmē Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām;
- ja Jums jebkad ir bijusi ar asinīm saistīta problēma, piemēram, pancitopēnija (trombocītu, eritrocītu un leukocītu skaita samazināšanās);
- ja pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēšies novērot stingrāk;
- ja Jums ir aknu mazspēja;
- ja Jums ir vēl kādi **aknu** darbības traucējumi papildus C hepatīta infekcijai;
- ja Jums ir **HIV** (cilvēka imūndeficīta vīruss) vai ja Jums jebkad ir bijušas citas ar imūnsistēmu saistītas problēmas;
- ja Jums ir transplantēts orgāns;
- ja Jums ir cita, nevis 1. genotipa C hepatīts;
- ja esat pacients, kuram iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar HCV proteāzes inhibitoru;
- ja Jums vai kādam Jūsu ģimenes loceklim ir neregulāra sirdsdarbība, īpaši stāvoklis, ko dēvē par "QT intervāla pagarināšanos";
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Victrelis lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Lietojot Victrelis kombinācijā ar ribavirīnu un alfa peginterferonu, ir ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām. Sīkāku informāciju lūdzu skatīt apunkā "Iespējamās blakusparādības".

Analīzes

Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes. Šīs asins analīzes jāveic vairāku iemeslu dēļ:

- lai Jūsu ārsts zinātu, vai ārstēšana Jums palīdz;
- lai palīdzētu Jūsu ārstam noteikt, cik ilgi tiksiet ārstēts ar Victrelis;
- lai pārbaudītu blakusparādības.

Citas zāles un Victrelis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu valsts līdzekļiem.

Jo īpaši nelietojiet Victrelis, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- alfa osīnu un silodosīnu – lieto palielinātas prostatas simptomu ārstēšanai;
- bepridilu – lieto sirdsdarbības traucējumu gadījumā;
- pimozīdu vai lurazidonu – lieto garīgās veselības traucējumu gadījumā;
- midazolāmu vai triazolāmu – iekšķīgi lieto kā miega līdzekļus;
- statīnus – simvastatīnu vai lovastatīnu;
- "melnā rudzu grauda alkaloīdu" tipa zāles, piemēram, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, ergotamīnu vai metilergonovīnu, ko lieto migrēnas un spiedošu galvassāpju ārstēšanai;
- lumefantrīnu un halofantrīnu – zāles pret malāriju;
- kvetiapīnu – lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai;
- tirozīnkināzes inhibitorus – lieto kā zāles pret vēzi.

Nelietojiet Victrelis, ja lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Victrelis lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Turklāt pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- kontraceptīvos līdzekļus - drospirenonu;
- CYP3A4 induktorus (piemēram, antibiotisko līdzekli - rifampicīnu un pretkrampju zāles - karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu);
- antiaritmiskos līdzekļus – amiodaronu, hinidīnu;
- antibakteriālos līdzekļus – pentamidīnu;
- dažus neiroleptiskos līdzekļus;
- pretsēnīšu līdzekļus – ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu;
- HIV nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus efavirenzu, etravirīnu;
- HIV proteāzes inhibitorus - atazanavīru, darunavīru, lopinavīru, ritonavīru;
- intravenozi ievadītus nomierinošus līdzekļus – benzodiazepīnu (piemēram, alprazolāmu, midazolāmu, triazolāmu);
- imūnsupresantus - takrolīmu, sirolīmu, ciklosporīnu;
- atsevišķus statīnus - atorvastatīnu vai pravastatīnu;
- metadonu;
- hormonu aizstājterapiju – estrogēnus saturošas zāles;
- zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu - kalcija kanālu blokatori (piemēram, amlodipīns, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, nisoldipīns, verapamils);
- zāles, ko lieto palielinātas prostatas simptomu ārstēšanai – doksazosīns un tamsulosīns;
- varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem, ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežākus asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Victrelis lietošanas dēļ kopā ar ribavirīnu jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Ribavirīns var būt ļoti bīstams nedzimušam mazulim. Tādēļ Jums un Jūsu partnerim jābūt **īpaši piesardzīgiem** dzimumkontakta laikā, ja vien ir jebkāda grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja esat **sieviete** reproduktīvā vecumā un lietojat ribavirīnu:

Jūsu grūtniecības testam jābūt negatīvam pirms terapijas uzsākšanas, katru mēnesi terapijas laikā un 4 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas. Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas. Tas jāpārrunā ar ārstu.

- ja est **vīrietis** un lietojat ribavirīnu:

dzimumkontakta laikā ar grūtnieci **jālieto prezervatīvs**. Tas samazinās iespēju, ka ribavirīns nokļūst sievietes organismā. Ja Jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai katru mēnesi Jūs terapijas laikā un 7 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas jāveic grūtniecības tests. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīva kontracepcijas metode, kamēr Jūs lietojat ribavirīnu un 7 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Tas jāpārrunā ar ārstu.

Boceprevis var izdalīties mātes pienā cilvēkam. Ja barojat bērnu ar krūti, Jūsu ārsts ieteiks Jums pārtraukt krūts barošanu vai Victrelis lietošanu barošanas ar krūti periodā.

Apgādājums: lūdzu, pirms Victrelis lietošanas sākuma izlasiet arī alfa peginterferona un ribavirīna lietošanas instrukciju punktu "Grūtniecība un barošana ar krūti".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Victrelis neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas vai mehānismus. Tomēr Victrelis, alfa peginterferona un ribavirīna kombinācija var izraisīt nogurumu, ģīboni, griešanās sajūtu, asinsspiediena pārraugas, apmulsumu vai neskaidru redzi. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus darbarīkus vai mehānismus.

Victrelis satur laktozi

Victrelis satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat vai nespējat sagremot noteiktus cukura veidus (ka Jums ir dažu cukura veidu nepanesība), piemēram, ja Jums ir *Lapp*

laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbija, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Victrelis

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā Victrelis deva ir pa četrām kapsulām trīs reizes dienā (kopā 12 kapsulas dienā). Šīs kapsulas jāieņem no rīta, pēcpusdienā un vakarā, kopā ar maltīti vai vieglu uz kodu. Ja zāles netiek lietotas kopā ar uzturu, tas var nopietni ietekmēt veiksmīgas ārstēšanas iespēju.

Kā lietot šīs zāles

- Raujiet aiz "līpiņas", lai tiktu pie kapsulas — nespiediet kapsulu cauri blisterim (jo spiežot kapsulu cauri iepakojumam, tā var salūzt).
- Šīs zāles jālieto iekšķīgi.
- Zāles jālieto ēdienreīžu laikā vai kopā ar vieglu uz kodu.
- Victrelis vienmēr tiek lietots kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu.
- Šo zāļu lietošanas ilgums ir atkarīgs no Jūsu atbildes reakcijas un ārstēšanas plāna.

Atgādinājums: lūdzu, pirms Victrelis lietošanas sākuma izlasiet arī alfa peginterferona un ribavīrīna lietošanas instrukcijas sadaļu "Iespējamās blakusparādības".

Ja esat lietojis Victrelis vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Victrelis vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Victrelis

- Ja esat aizmirsis devu un līdz nākamās devas lietošanas laikam palicis vairāk par 2 stundām, lietojiet aizmirsto devu kopā ar ēdienu. Pēc tam turpiniet lietot kapsulas, kā ierasts.
- Savukārt, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam palicis mazāk par 2 stundām, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā rīkoties, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Victrelis

Nepārtrauciet lietot Victrelis, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam, jo ārstēšana varētu nedarbroties.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs zāles var izraisīt sekojošās blakusparādības:

Ja pamanāt kādu no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, pārtrauciet lietot Victrelis un nekavējoties vērsieties pie ārsta, jo Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniskā palīdzība:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana, sēkšana, nātrene, nieze, sejas, acu, lūpu, mēles vai rīkles tūska — tās ir alerģiskas reakcijas pazīmes.

Pārējās blakusparādības var būt šādas:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Vispārīgi: galvassāpes; drebuļi, drudzis; slikta dūša; gripai līdzīgi simptomi; reibonis, nespēks; nespēja gulēt; samazināta ēstgriba, ķermeņa masas zudums; elpas trūkums.

Mute, deguns vai rīkle: klepus, sausuma sajūta mutē, dīvaina garša.

Āda un mati: sausa āda, nieze, izsitumi; matu izkrišana vai matu biezuma samazināšanās.

Locītavas un muskuļi: neparasts vājums; sāpīgas, pietūkušas locītavas; sāpes muskuļos, kuru cēlonis nav fiziska slodze.

Kuņģis un zarnu trakts: caureja; vemšana.

Psihiska rakstura traucējumi: trauksmainība; stipras skumjas vai bezvērtīguma sajūta (depresija); aizkaitināmība, sasprindzinājums un nemiers.

Asinis: mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), eritrocītu skaita samazināšanās — pazīmes var būt noguruma sajūta, galvassāpes, elpas trūkums slodzes gadījumā; mazs neitrofilo leikocītu skaits (neitropēnija), mazs leikocītu skaits — pazīmes var būt biežāka infekciju rašanās nekā parasti, ieskaitot drudzi, stiprus drebuļus, kakla sāpes vai čūlas mutes dobumā.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

Vispārīgi: drebuļi; samaņas zudums; apgrūtināta elpošana; slāpes; miega traucējumi; pulsējošas galvassāpes; slikta vispārējā pašsajūta; griešanās sajūta.

Acis vai ausis: sausas acis; troksnis ausīs; redzes pārmaiņas.

Mute, deguns vai rīkle: sāpes mutē, zobu sāpes; sāpes norijot; asiņošana no deguna, aizlikts deguns; ožas sajūtas izmaiņas; jēli un virs gļotādas virsmas pacelti kakla mutes dobumā; ļoti stipras slāpes un sausuma sajūta mutē vai sausa āda; vairg dziedzera, kakla vai balsenes pietūkums; pavājināta vairogdziedzera darbība; čūlas vai pietūkums mutes dobumā, dedzinoša sajūta uz mēles; spiediena vai pilnuma sajūta degurā, vaigot un aiz acīm — dažkārt ar pulsējošām sāpēm, drudzi vai aizliktu degunu (sinusīts).

Āda un mati: aukstumpumpas, ādas tirpšana vai nieze; pavājināta reakcija uz pieskārieniem vai taustes sajūta; ādas izsitumi, ādas izsitumi ar plankumiem, sarkana āda; sarkani, pacelti ādas izsitumi, dažkārt ar pūslītiem, kuri pildīti ar strutām; karsta, jutīga un sarkana āda, dažkārt ar drudzi un drebuļiem, pastiprināta svīšana; ādas slimība ar bieziem sarkanām ādas laukumiem — bieži ar sudrabotām "zvīņām".

Locītavas un muskuļi: muskuļu spazmas; noguruma sajūta, muskuļu vājums, aukstuma sajūta; muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes rokās vai kājās.

Kuņģis un zarnu trakts: sāpes kuņģī un vēdera augšējā labajā daļā vai mugurpusē; dedzinoša sajūta kuņģī, gremošanas traucējumi; vēdera uzpūšanās sajūta, atraugas.

Anālā atvere: gāzu izdalīšanās (flatulence); hemoroīdi; apgrūtināta izkārnījumu izvadīšana (aizcietējums).

Urīnizvades sistēma: biežāka tualetes apmeklēšana urinēšanas nolūkā nekā parasti.

Seksuāla rakstura traucējumi: samazināta dzimumtieksme; apgrūtināta erekcijas panākšana vai saglabāšana.

Psihiska rakstura traucējumi: garastāvokļa pārmaiņas, uzbudinājums; atmiņas zudums, apgrūtināta koncentrēšanās spēja.

Krūškurvis: apgrūtināta elpošana; diskomforta sajūta krūškurvī, sāpes krūtīs; spiediena sajūta krūškurvī ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu.

Sirds darbība vai asinsrite: paātrināta vai nevienmērīga sirds darbība; augsts vai zems asinsspiediens.

Asinis: trombocītu skaita samazināšanās — pazīmes var būt lielāka nosliece uz asiņošanu vai asinsizplūdumiem nekā parasti; augsts cukura (glikozes) līmenis asinīs, augsts triglicerīdu līmenis asinīs, augsts urīnskābes līmenis asinīs; trombocītu, eritrocītu un leikocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija); būtisks balto asins šūnu skaita samazinājums (agranulocitoze).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

Vispārīgi: neskaidra sajūta galvā, artrīts; pastiprināta nosliece uz asiņošanu; pietūkušī dziedzeri kaklā vai padusē, vai cirksnī; intensīvas dedzinošas vai durstošas sāpes; paaugstināta jutība pret gaismu, skaņu vai izjutām vai garšām; cukura diabēts.

Acis vai ausis: apsārtušas acis; acu sāpes; kurlums; dzirdes traucējumi; plakstiņu pietūkums; pastiprināta asarošana; šķīdsuma sūkšanās no auss vai acs; savāda sajūta ap aci, sarkans plankums uz acs baltuma; dzeltenīgu acu baltumi vai āda.

Mute, deguns vai rīkle: aizsmakums, sausa rīkle vai lūpas; sāpīgas vai asiņojošas smaganas; jutīgi zobi vai zobu sāpes; mēles pietūkums, krāsas izmaiņas vai čūlas uz tās; pūslīši uz mēles; stipras sāpes norijot; sāpes krūtīs plaušu rajonā; sāpes krūtīs, kuras pastiprinās dziļas ieelpas gadījumā; nekontrolēta siekalošanās; pastiprināta vairogdziedzera darbība.

Āda un mati: nātrene; vaļēja čūla; nespēja panest karstumu; izteikti sarkana seja; bāla seja; dzeltena āda; izsitumi saules gaismas dēļ; normāli nedzīstošas brūces.

Pēdas vai plaukstas vai kājas vai rokas: sāpju sajūta, notirpums, tirpšana; asins receklis vēnā rokas vai kājas salšanas sajūta; sāpīgs locītavu, visbiežāk pēdu, iekaisums (podagra).

Kuņģis un zarnu trakts: sāpes vēdera apakšējā daļā; aizkuņģa dziedzera iekaisums.

Urīnizvades sistēma: sāpes urinējot; dedzināšanas sajūta vai apgrūtināta urinēšana; cēlonā vairākas reizes naktī, lai urinētu.

Taisnā zarna vai anālā atvere: nieze ap anālo atveri; nespēja izvadīt izkārnījumus vai izkārnījumu krāsas izmaiņas; biežas zarnu kustības; asiņošana no anālās atveres.

Seksuāla rakstura traucējumi: menstruāciju iztrūkums; spēcīga vai papildināta menstruālā asiņošana; dzemdes asiņošana (t.i. ilgāk >7 dienām vai pastiprināta asiņošana ar neregulāriem intervāliem vai biežāki intervāli kā parasti, asiņošana sievietēm menopauzē vai maz 6 mēnešus līdz 1 gadam pēc menstruāciju izbeigšanās).

Psihiska rakstura traucējumi: dusmas; naidīga attieksme vai uzvedība; draudīga uzvedība; sarežģījumi ar narkotisku vielu ļaunprātīgu lietošanu; patoloģiska uzvedība; apmulsuma sajūta; domas par pašnāvību; pēkšņas stipras bailes vai bažas; sajūta, ka ūs izseko; grūtības risināt problēmas.

Muskuļi: kaulu sāpes; lokālas vai izplatītas sāpes.

Krūškurvis: pneimonija.

Sirdsdarbība vai asinsrite: traucēta vai paātrināta sirdsdarbība; sirds slimība, kuras cēlonis ir slikta sirds apasiņošana.

Asinis: zems kālija līmenis asinīs; augsts kālija līmenis asinīs.

Reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

Vispārīgi: elpošanas un rīšanas traucējumi, vairogdziedzera audzējs; asins infekcija; ķermeņa orgānu pietūkums vai palielināšanās; slimība, kura noved pie progresējošas muskuļu paralīzes; smadzeņu slimība — parīms var būt galvassāpes un drudzis, noteiktas ķermeņa daļas paralīze, kakla stīvums vai jutīgums pret gaismu.

Acis vai ausis: ausis sāp.

Āda un mati: ādas apsārtums; bakteriāla ādas infekcija.

Kuņģis un zarnu trakts: problēmas ar barības sagremošanu; vemšana ar asinīm; vemšana, caureja un stipras sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē.

Seksuāla rakstura traucējumi: spermas daudzuma samazināšanās.

Psihiska rakstura traucējumi: garastāvokļa izmaiņas; sajūta, ka dzīve brūk; reāli nepastāvošu pašnāvību redzēšana, jušana vai dzirdēšana (halucinācijas); domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; lielas laimes sajūta (mānija), kam seko dziļas skumjas vai bezvērtīguma sajūta.

Krūškurvis: elpas trūkums, atrodoties guļus stāvoklī; smaga plaušu infekcija, piemēram, pneimonija; stipras sāpes krūtīs, kuras pastiprinās elpojot; sāpes aiz krūšu kaula, kuras var izplatīties uz kaklu un pleciem.

Sirdsdarbība vai asinsrite: sirdslēkme; elpošanas apstāšanās; asins receklis kājā vai rokā; pavājināta noteiktu smadzeņu daļu apasiņošana (piemēram, reibonis, redzes dubultošanās vai vājuma sajūta abās ķermeņa pusēs).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Āda un mati: izteikti izsitumi, kas var būt novērojami kopā ar drudzi, nogurumu, sejas vai limfmezglu pietūkumu, eozinofīlo (balto asins šūnu veids) asins šūnu skaita palielināšanos, ietekmi uz aknām, nierēm vai plaušām (reakcija, kuru sauc par DRESS); nopietnas ādas reakcijas, tajā skaitā čūlas vai ādas lobīšanās (reakcijas sauc par Stīvensa-Džonsona sindromu).

Nieres: nieru darbības traucējumi (parasti atjaunojas pēc terapijas pabeigšanas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Victrelis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāšana pie farmaceita

Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2°C–8 °C).

Uzglabāšana pie pacienta

- Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2°C–8 °C) līdz derīguma termiņa beigām VAI
- Līdz derīguma termiņa beigām ne ilgāk par trim mēnešiem uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30 °C. Pēc tam šīs zāles jāiznīcina.

Uzglabāt oriģinālajā blisterī. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Valdiet farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni un vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Victrelis satur

- Aktīvā viela ir boceprevīrs. Katra cietā kapsula satur 200 mg boceprevīra.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs, nātrija haurisulfāts, mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāļi, preželatinizēta ciete, magnija stearāts, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), želatīns un šellaka.

Victrelis ārējais izskats un iepakojums

Šīm cietajām kapsulām ir dzeltenbrūns vāciņš ar "MSD" logotipu, kas uzdrukāts ar sarkanu tinti, un pelēkbalts pamatsne ar "314", kas uzdrukāts ar sarkanu tinti.

Atbilstoši blisteri, kuros ir 12 cietās kapsulas (blisteri pa 3 x 4 kapsulām).

Iepakojuma lielumi: kartona kārbiņa ar 84 cietajām kapsulām un daudzdevu iepakojums, kas satur 336 (4 iepakojumi pa 84) cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4437 (+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) 1592 467272
medicalinformationuk@merck.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.