

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Victrelis 200 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg bocepreviru.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Každá kapsula má žltohnedý nepriehľadný vrchnáčik s logom „MSD“ vytlačným červeným atramentom a sivobiele nepriehľadné telo s kódom „314“ vytlačeným červeným atramentom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Victrelis je v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) genotypu 1 u dospelým pacientom s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí neboli predtým liečení alebo u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Victrelisom má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

#### Dávkovanie

Victrelis sa musí podávať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom. Pred začiatkom liečby Victrelisom je potrebné si prečítať súhrn charakteristických vlastností peginterferónu alfa a ribavirínu (PR).

Odporúčaná dávka Victrelisu je 800 mg podávaná perorálne trikrát denne (TID) s jedlom (porcia jedla alebo malé občerstvenie). Maximálna denná dávka Victrelisu je 2 400 mg. Podávanie bez jedla môže byť spojené so stratou účinnosti z dôvodu suboptimálnej expozície.

Pacienti bez cirhózy, ktorí neboli predtým liečení alebo u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala  
Nasledujúce odporúčania na dávkovanie sa v niektorých podskupinách odlišujú od dávkovania skúmaného v štúdiách fázy 3 (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1

Dĺžka trvania liečby pri použití Liečebného postupu na základe odpovede (RGT) u pacientov bez cirhózy, ktorí neboli predtým liečení alebo u ktorých predchádzajúca liečba interferónom a ribavirínom zlyhala

	ZHODNOTENIE* (výsledky HCV-RNA <sup>†</sup> )		POSTUP
	V 8. týždni liečby	V 24. týždni liečby	
<b>Pacienti, ktorí neboli predtým liečení</b>	Nedetegovateľné	Nedetegovateľné	<p><i>Dĺžka trvania liečby = 28 týždňov</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podávajte peginterferón alfa a ribavirín počas 4 týždňov a potom</li> <li>2. pokračujte so všetkými tromi liekmi (peginterferón alfa a ribavirín [PR] + Victrelis) a ich podávanie ukončíte po 28. týždni liečby.</li> </ol>
	Detegovateľné	Nedetegovateľné	<p><i>Dĺžka trvania liečby = 48 týždňov<sup>‡</sup></i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podávajte peginterferón alfa a ribavirín počas 4 týždňov a potom</li> <li>2. pokračujte so všetkými tromi liekmi (PR + Victrelis) a ich podávanie ukončíte po 36. týždni liečby a potom</li> <li>3. podávajte peginterferón alfa a ribavirín a podávanie ukončíte po 48. týždni liečby.</li> </ol>
<b>Pacienti, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala</b>	Nedetegovateľné	Nedetegovateľné	<p><i>Dĺžka trvania liečby = 48 týždňov</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podávajte peginterferón alfa a ribavirín počas 4 týždňov a potom</li> <li>2. pokračujte so všetkými tromi liekmi (PR + Victrelis) a podávanie ukončíte po 36. týždni liečby a potom</li> <li>3. podávajte peginterferón alfa a ribavirín a podávanie ukončíte po 48. týždni liečby.</li> </ol>
	Detegovateľné	Nedetegovateľné	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. podávajte peginterferón alfa a ribavirín a podávanie ukončíte po 48. týždni liečby.</li> </ol>
<p><b>*Pravidlá pre ukončenie liečby</b>                      Ak sú hodnoty ribonukleovej kyseliny vírusu hepatitídy C (HCV-RNA) v 8. týždni liečby u pacienta vyššie ako alebo rovné 1 000 IU/ml, potom ukončíte režim s tromi liečivami.                      Ak sú hodnoty HCV-RNA v 12. týždni liečby u pacienta vyššie ako alebo rovné 100 IU/ml, potom ukončíte režim s tromi liečivami.                      Ak sa v 24. týždni liečby u pacienta potvrdí detegovateľná HCV-RNA, potom ukončíte režim s tromi liečivami.</p>			
<p><sup>†</sup> V klinických štúdiách bola HCV-RNA v plazme detegovaná testom Roche COBAS Taqman 2.0 s limitom pre detekciu 9,3 IU/ml a limitom pre kvantifikáciu 25 IU/ml.  <sup>‡</sup> Tento režim sa skúšal len u pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala, a mali neskorú odpoveď (pozri časť 5.1).</p>			

### Všetci pacienti s cirhózou a pacienti s nulovou odpoveďou

- Odporúčaná dĺžka trvania liečby je 48 týždňov: 4 týždne liečby dvojkombináciou peginterferón alfa + ribavirín a 44 týždňov liečby trojkombináciou peginterferón alfa + ribavirín + Victrelis. (Pre všetkých pacientov pozri pravidlo pre ukončenie liečby v tabuľke 1.)
  - o Dĺžka trvania liečby trojkombináciou po prvých 4 týždňoch liečby s dvoma liečivami nesmie byť kratšia ako 32 týždňov. Vzhľadom na prírastok rizika nežiaducich účinkov pri Victrelise (najmä anémia) sa v prípade, že pacient nedokáže tolerovať liečbu, môže počas posledných 12 týždňov liečby zväziť pokračovanie 12 týždňami liečby dvojkombináciou namiesto trojkombinácie (pozri časti 4.8 a 5.1). Ďalšie informácie o použití Victrelisu u pacientov s pokročilým ochorením pečene, pozri časť 4.4.

### Pacienti so slabou odpoveďou na interferón

U pacientov so slabou odpoveďou na interferón (definovanou ako pokles HCV-RNA  $< 1\text{-log}_{10}$  v 4 týždni liečby) sa má použitie liečby trojkombináciou zväziť prípad od prípadu, pretože pravdepodobnosť dosiahnutia trvalej virologickej odpovede (SVR) pri liečbe trojkombináciou je u týchto pacientov nižšia (pozri časť 5.1).

### Vynechané dávky

Ak pacient vynechal dávku a do užitia ďalšej dávky ostáva menej ako 2 hodiny, vynechaná dávka sa má preskočiť.

Ak pacient vynechal dávku a do užitia ďalšej dávky ostávajú 2 alebo viac hodín, vynechaná dávka sa má užiť s jedlom a pokračovať podľa obvyklej dávkovacej schémy.

### Zníženie dávky

Zníženie dávky Victrelisu sa neodporúča.

Ak sa u pacienta vyskytne závažná nežiaduca reakcia, ktorá môže súvisieť s peginterferónom alfa a/alebo ribavirínom, dávka peginterferónu alfa a/alebo ribavirínu sa má znížiť. Ďalšie informácie o tom, ako znížiť dávku a/alebo ukončiť liečbu peginterferónom alfa a/alebo ribavirínom nájdete v súhrne charakteristických vlastností peginterferónu alfa a ribavirínu. Victrelis sa nesmie podávať bez peginterferónu alfa a ribavirínu.

### Pravidlá pre ukončenie liečby

Ukončenie liečby sa odporúča u všetkých pacientov 1) s hladinami HCV-RNA v 8. týždni liečby vyššími ako alebo rovnými 1 000 IU/ml, alebo 2) s hladinami HCV-RNA v 12. týždni liečby vyššími ako alebo rovnými 100 IU/ml, alebo 3) s potvrdenými detegovateľnými hladinami HCV-RNA v 24. týždni liečby.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Staršie osoby

Do klinických štúdií s boceprevirom nebol zapojený dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a viac, aby sa určilo, či odpovedajú na liečbu rozdielne ako mladší pacienti. Iné klinické skúsenosti neidentifikovali rozdiely v odpovedi na liečbu medzi staršími a mladšími pacientmi (pozri časť 5.2).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky Victrelisu (pozri časť 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky Victrelisu. Boceprevir sa neskúmal u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pozri časť 5.2). Ďalšie informácie o použití Victrelisu u pacientov s pokročilým ochorením pečene, pozri časť 4.4.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Victrelisu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Pre prístup k tvrdým kapsulám sa má odlúpnuť fólia blistra. Victrelis sa má užívať perorálne s jedlom (porcia jedla alebo malé občerstvenie).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s autoimunitnou hepatitídou.
- Súbežné podávanie s liekmi, ktorých klírens je vysoko závislý na CYP3A4/5 a u ktorých sa zvýšené plazmatické koncentrácie spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi ťažkosťami, ako sú perorálne podávané midazolam a triazolam, bepridil, pimozid, lurazidol, lomefántrín, halofantrín, inhibítory tyrozínkinázy, simvastatín, lovastatín, kvetiapín, alfuzozín, snodozín a deriváty námeľových alkaloidov (dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín alebo ergometrín) (pozri časť 4.5).
- Gravidita (pozri časť 4.6).

Pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností peginterferónu alfa a ribavirínu.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Anémia

Pri liečbe peginterferónom alfa a ribavirínom sa do 4. týždňa liečby hlásil vznik anémie. Pridanie bocepreviru k peginterferónu alfa a ribavirínu sa v porovnaní so štandardnou liečbou spája s ďalším znížením koncentrácie hemoglobínu o približne 1 g/dl do 8. týždňa liečby (pozri časť 4.8).

V klinických skúšaníach s kombináciou Victrelisu, peginterferónu alfa-2b a ribavirínu bol medián času od začatia liečby do nástupu zníženia koncentrácie hemoglobínu na menej ako 10 g/dl (71 dní, s rozsahom 15 - 337 dní) podobný ako pri samotnom peginterferóne alfa-2b a ribaviríne (71 dní, s rozsahom 8 - 337 dní). Kompletný krvný obraz (s diferenciálnym obrazom bielych krviniek) sa má urobiť pred liečbou a v 2., 4., 8. a 12. týždni liečby a v iných časových intervaloch sa má starostlivo sledovať podľa klinickej potreby. Ak je koncentrácia hemoglobínu < 10 g/dl (alebo < 6,2 mmol/l) môže sa vyžadovať liečba anémie (pozri časť 4.8).

Uprednostňovanou stratégiou manažmentu anémie vyvolanej liečbou je zníženie dávky ribavirínu (pozri časť 5.1). Informácie týkajúce sa zníženia dávky a/alebo vysadenia ribavirínu pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom ribavirínu. Ak je potrebné trvalé vysadenie ribavirínu, potom sa musí vysadiť aj peginterferón alfa a Victrelis.

V štúdií porovnávajúcej použitie zníženia dávky ribavirínu a liečiv stimulujúcich erytropoézu v manažmente anémie vyvolanej liečbou, bolo použitie liečiv stimulujúcich erytropoézu spojené so zvýšeným rizikom vzniku tromboembolických príhod (pozri časť 5.1).

#### Neutropénia

Pridanie bocepreviru k peginterferónu alfa-2b a ribavirínu viedlo k vyšším výskytom neutropénie a neutropénie 3.-4. stupňa v porovnaní so samotným peginterferónom alfa-2b a ribavirínom (pozri časť 4.8).

Frekvencia výskytu ťažkých alebo život ohrozujúcich infekcií má tendenciu byť vyššia v skupine pacientov dostávajúcich boceprevir ako v kontrolnej skupine. Kompletný krvný obraz (s diferenciálnym obrazom bielych krviniek) sa má urobiť pred liečbou a v 2., 4., 8. a 12. týždni liečby a v iných časových intervaloch sa má starostlivo sledovať podľa klinickej potreby. Zníženie počtu

neutrofilov si môže vyžadovať zníženie dávky peginterferónu alfa alebo prerušenie liečby. Ak je potrebné trvalé vysadenie peginterferónu alfa, potom sa musí vysadiť aj ribavirín a Victrelis. Odporúča sa okamžité vyšetrenie a liečba infekcií.

#### *Kombinované používanie s peginterferónom alfa-2a v porovnaní s alfa-2b*

Kombinácia bocepreviru s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom bola v porovnaní s kombináciou bocepreviru s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom spojená s vyššou mierou výskytu neutropénie (vrátane neutropénie 4. stupňa) a vyššou mierou výskytu infekcií.

Pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností peginterferónu alfa.

#### Pancytopenia

U pacientov dostávajúcich Victrelis v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom sa hlásia prípady pancytopenie. Kompletný krvný obraz (s diferenciálnym obrazom bielych krviniek) sa má urobiť pred liečbou a v 2., 4., 8. a 12. týždni liečby a má sa starostlivo sledovať v iných časových intervaloch podľa klinickej potreby.

#### Precitlivosť

Počas kombinovanej liečby s liekom Victrelis, peginterferónom alfa a ribavirínom boli pozorované závažné akútne reakcie z precitlivosti (napr. urtikária, angioedém). Ak sa takáto reakcia vyskytne, kombinovaná liečba sa má prerušiť a ihneď sa má nasadiť primeraná medicínska liečba (pozri časti 4.3 a 4.8).

#### Pacienti s pokročilým ochorením pečene

Bezpečnosť a účinnosť Victrelisu v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene neboli skúšané.

Kontraindikáciu u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene pozri v súhrne charakteristických vlastností peginterferónu alfa.

Hypoalbuminémia a nízky počet trombocytov, ako aj ťažké infekcie boli identifikované ako prediktívne faktory závažných komplikácií ochorenia pečene.

Victrelis v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom sa neodporúča u pacientov, ktorí majú na začiatku liečby počet trombocytov  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  a/alebo albumín v sére  $< 35\ \text{g/l}$  a/alebo prejavy koagulopatie (medzinárodný normalizovaný pomer (INR)  $> 1,7$ ). Ak sa liečba začne, vyžaduje sa veľmi pozorné sledovanie prejavov infekcie a zhoršenia funkcie pečene.

#### Lieky obsahujúce drospirenón

Opatrnosť je potrebná u pacientok užívajúcich lieky obsahujúce drospirenón so stavmi, ktoré ich predisponujú k hyperkaliémii, alebo u pacientok užívajúcich draslík šetriace diuretiká. Majú sa zväžiť alternatívne kontraceptíva (pozri časť 4.5).

#### Monoterapia inhibítorom HCV proteázy

Na základe výsledkov klinických štúdií sa Victrelis nesmie používať samostatne bez kombinácie s liečbami proti HCV vzhľadom k vysokej pravdepodobnosti vzniku zvýšenej rezistencie (pozri časť 5.1).

Nie je známe, aký účinok bude mať liečba Victrelisom na účinok následne podaných inhibítorov HCV proteázy vrátane opakovanej liečby Victrelisom.

## Laboratórne vyšetrenia

Informácie o laboratórných vyšetreniach na začiatku liečby, počas liečby a po liečbe, vrátane hematologických a biochemických vyšetrení (vrátane funkčných vyšetrení pečene) a tehotenských testov, pozri súhrn charakteristických vlastností peginterferónu alfa a ribavirínu.

Hladiny HCV-RNA sa majú sledovať v 8., 12. a 24. týždni liečby a v iných časových intervaloch, keď je to klinicky indikované.

Kompletný krvný obraz (s diferenciálnym obrazom bielych krviniek) sa má urobiť pred liečbou a v 2., 4., 8. a 12. týždni liečby a v iných časových intervaloch sa má starostlivo sledovať podľa klinickej potreby.

## Použitie u pacientov s koinfekciou HIV

Boceprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom sa hodnotil u celkovo 98 pacientov (64 v skupine s boceprevirom) koinfikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) a HCV genotypu 1, ktorí sa predtým neliečili na chronickú infekciu HCV (pozri časť 4.8 a 5.1). Údaje týkajúce sa liekových interakcií s antiretrovírusovými liečivami, pozri v časti 4.5.

## Použitie u pacientov s koinfekciou HBV

Bezpečnosť a účinnosť samotného Victrelisu alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom v liečbe chronickej infekcie vírusom hepatitídy C genotypu 1 u pacientov koinfikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) a HCV neboli skúmané.

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými liekmi, ktoré sa nepodávali v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom, sa hlásili prípady reaktívácie HBV, niektoré smrteľné. Niekoľko prípadov sa tiež hlásilo u pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom (ďalšie informácie o reaktívácii HBV u pacientov koinfikovaných HBV a HCV liečených interferónom pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom peginterferónu alfa). Pred začatím liečby sa má u všetkých pacientov vykonať vyšetrenie na HBV. U pacientov koinfikovaných HBV/HCV existuje riziko reaktívácie HBV a preto sa majú monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

## Použitie u pacientov s transplantovaným orgánom

Bezpečnosť a účinnosť samotného Victrelisu alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom v liečbe chronickej infekcie vírusom hepatitídy C genotypu 1 u príjemcov transplantovanej pečene alebo iného orgánu neboli skúmané (pozri časť 4.5).

## Použitie u pacientov s HCV iných genotypov ako genotyp 1

Bezpečnosť a účinnosť samotného Victrelisu alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom v liečbe chronickej infekcie vírusom hepatitídy C iných genotypov, ako je genotyp 1, neboli stanovené.

## Použitie u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba inhibítorom HCV proteázy

Bezpečnosť a účinnosť samotného Victrelisu alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom v liečbe chronickej infekcie vírusom hepatitídy C genotypu 1 nebola skúmaná u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba Victrelisom alebo inými inhibítormi HCV proteázy.

## Silné induktory CYP3A4

Súbežné užívanie Victrelisu so silnými induktormi CYP3A4 (rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

## Antagonisty alfa-1 adrenergických receptorov

Súbežné podávanie Victrelisu s alfuzosínom a silodozínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie Victrelisu s doxazosínom a tamsulozínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Proarytmické účinky:

Dostupné údaje (pozri časť 5.3) vyžadujú opatrnosť u pacientov s rizikom predĺženia QT intervalu (kongenitálny dlhý interval QT, hypokaliémia).

### Použitie u pacientov so zriedkavými dedičnými poruchami

Victrelis obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Victrelis je silný inhibítor CYP3A4/5. Pri liekoch primárne metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4/5 môže nastať zvýšenie expozície, ak sa podávajú s Victrelisom, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutické a nežiaduce reakcie (pozri tabuľku 2). Victrelis neinhibuje ani neindukuje ostatné enzýmy CYP450.

Preukázalo sa, že *in vitro* je boceprevir substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Existuje možnosť, že inhibítory týchto transportérov zvýšia koncentrácie bocepreviru; klinické dôsledky týchto interakcií nie sú známe. Klinická interakčná štúdia s digoxínom preukázala, že *in vivo* je boceprevir miernym inhibítorom P-gp zvyšujúcim expozíciu digoxínu o 19 %. Má sa očakávať zvýšenie plazmatických koncentrácií substrátov efluxového transportéra P-gp, ako je digoxín alebo dabigatran (pozri tabuľku 2).

Victrelis je čiastočne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4/5. Súbežné podávanie Victrelisu s liekmi, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A4/5, môže zvýšiť alebo znížiť expozíciu Victrelisu (pozri časť 4.4). Victrelis je v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom kontraindikovaný pri súbežnom podávaní s liekmi, ktorých klírens je vysoko závislý na CYP3A4/5 a u ktorých sa zvýšené plazmatické koncentrácie spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami, ako je perorálne podávaný midazolam a triazolam, bepridil, pimozid, lurazidon, lumefantrín, halofantrín, inhibítory tyrozínkinázy, simvastatín, lovastatín, kvetiapín, alfuzosín, silodozín a deriváty námeľových alkaloidov (dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín) (pozri časť 4.3).

Boceprevir je primárne metabolizovaný prostredníctvom aldoketoreduktázy (AKR). V interakčných štúdiách liečiv vykonaných s inhibítormi AKR diflunizalom a ibuprofénom sa expozícia bocepreviru nezvýšila v klinicky významnej miere. Victrelis sa môže súbežne podávať s inhibítormi AKR.

Súbežné užívanie Victrelisu s rifampicínom alebo antikonvulzívmi (ako sú fenytoín, fenobarbital alebo karbamazepín) môže signifikantne znížiť plazmatickú expozíciu bocepreviru. K dispozícii nie sú dostupné údaje; preto sa kombinácia bocepreviru s týmito liečivami neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie Victrelisu s doxazosínom alebo tamsulozínom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto liečiv. Kombinácia bocepreviru s týmito liečivami sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pri liečivách, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako sú amiodarón, chinidín, metadón, pentamidín a niektoré neuroleptiká, sa má postupovať opatrne.

Keďže sa funkcia pečene môže počas liečby Victrelisom zmeniť, odporúča sa pozorné sledovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, international normalised ratio) u pacientov liečených antagonistami vitamínu K.



Tabuľka 2 poskytuje odporúčania na dávkovanie ako výsledok liekových interakcií s Victrelisom. Tieto odporúčania sú založené buď na liekových interakčných štúdiách (označených \*) alebo na predpokladaných interakciách z dôvodu očakávanej intenzity interakcie a možných závažných nežiaducich reakcií alebo straty účinnosti.

Na zobrazenie intenzity a smeru zmeny v odhadovanom priemernom pomere každého farmakokinetického parametra sa použili percentá a šípky ( $\uparrow$  = zvýšenie,  $\downarrow$  = zníženie,  $\leftrightarrow$  = bez zmeny).

Tabuľka 2  
Údaje o farmakokinetických interakciách

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>ANALGETIKÁ</i>		
<i>Opioidné analgetiká/Opioidová závislosť</i>		
<b>Buprenorfin/Naloxón*</b> (buprenorfin/naloxón 8/2 – 24/6 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC buprenorfinu $\uparrow$ 19 % C <sub>max</sub> buprenorfinu $\uparrow$ 18 % C <sub>min</sub> buprenorfinu $\uparrow$ 31 %  AUC naloxónu $\uparrow$ 33 % C <sub>max</sub> naloxónu $\uparrow$ 9 %  (inhibícia CYP3A)	Žiadna úprava dávky buprenorfinu/naloxónu alebo Victrelisu sa neodporúča. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy opiatovej toxicity spojenjej s buprenorfinom.
<b>Metadón*</b> (metadón 20 – 150 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC R-metadónu $\downarrow$ 15 % C <sub>max</sub> R-metadónu $\downarrow$ 10 % C <sub>min</sub> R-metadónu $\downarrow$ 19 %  AUC S-metadónu $\downarrow$ 22 % C <sub>max</sub> S-metadónu $\downarrow$ 17 % C <sub>min</sub> S-metadónu $\downarrow$ 26 %	U jednotlivých pacientov sa pri začatí alebo ukončení liečby Victrelisom môže vyžadovať ďalšie titrovanie ich dávky metadónu, aby sa zabezpečil klinický účinok metadónu.
<i>ANTIARYTMIKÁ</i>		
<b>Digoxín*</b> (0,25 mg digoxínu ako jednorazová dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC digoxínu $\uparrow$ 19 % C <sub>max</sub> digoxínu $\uparrow$ 18 %  (účinnok na P-gp transport v čreve)	Žiadna úprava dávky digoxínu alebo Victrelisu sa neodporúča. Pacienti dostávajúci digoxín majú byť primerane sledovaní.
<i>ANTIDEPRESÍVA</i>		
<b>Escitalopram*</b> (escitalopram 10 mg ako jednorazová dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru $\downarrow$ 9 % C <sub>max</sub> bocepreviru $\uparrow$ 2 %  AUC escitalopramu $\downarrow$ 21 % C <sub>max</sub> escitalopramu $\downarrow$ 19 %	Expozícia escitalopramu bola mierne znížená pri súbežnom podávaní s Victrelisom. Nepredpokladá sa žiadna úprava dávky escitalopramu, ale môže byť potrebné upraviť dávky na základe klinického účinku.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>ANTIINFEKTÍVA</i>		
Antimykotiká		
<b>Ketokonazol*</b> (ketokonazol 400 mg dvakrát denne + Victrelis 400 mg ako jednorazová dávka)  Intrakonazol, posakonazol, vorikonazol	AUC bocepreviru ↑ 131 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↑ 41 % C <sub>min</sub> bocepreviru N/A  (inhibícia CYP3A a/alebo inhibícia P-gp)  Neskúmala sa	Pri kombinácii bocepreviru s ketokonazolom alebo azolovými antimykotikami (itraconazol, posakonazol, vorikonazol) je potrebná opatnosť.
Antiretrovirotiká		
<i>Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI) HIV</i>		
<b>Tenofovir*</b> (tenofovir 300 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↑ 8 %** C <sub>max</sub> bocepreviru ↑ 5 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↑ 8 %  AUC tenofoviru ↑ 5 % C <sub>max</sub> tenofoviru ↑ 32 %	Nie je potrebná úprava dávky Victrelisu alebo tenofoviru.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) HIV</i>		
<b>Efavirenz*</b> (efavirenz 600 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 15 %** C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 8 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↓ 44 %  AUC efavirenzu ↑ 20 % C <sub>max</sub> efavirenzu ↑ 11 %  (inhibícia CYP3A – účinok na boceprevir)	Pri podávaní s efavirenzom boli minimálne plazmatické koncentrácie Victrelisu znížené. Klinický dôsledok tohto pozorovaného zníženia minimálnych koncentrácií Victrelisu nebol priamo vyhodnotený.
<b>Etravirín*</b> (etravirín 200 mg každých 12 hodín + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↑ 10 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↑ 10 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↓ 12 %  AUC etravirínu ↓ 23 % C <sub>max</sub> etravirínu ↓ 24 % C <sub>min</sub> etravirínu ↓ 29 %	Klinický význam zníženia farmakokinetických parametrov etravirínu a C <sub>min</sub> bocepreviru pri nastavovaní kombinovanej liečby s HIV antiretrovirotikami, ktoré tiež ovplyvňujú farmakokinetiku etravirínu a/alebo bocepreviru, nebola priamo hodnotená. Odporúča sa intenzívnejšie klinické a laboratórne monitorovanie HIV a HCV supresie.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Rilpivirín*</b> (rilpivirín 25 mg každých 24 hodín + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 6 %** C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 2 % C <sub>8h</sub> bocepreviru ↑ 4 %  AUC rilpivirínu ↑ 39 % C <sub>max</sub> rilpivirínu ↑ 15 % C <sub>min</sub> rilpivirínu ↑ 51 %  (inhibícia CYP3A – účinok na rilpivirín)	Žiadna úprava dávky Victrelisu alebo rilpivirínu sa neodporúča.
<i>Inhibítory HIV proteázy (PI)</i>		
<b>Atazanavir/ritonavir*</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 5 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 7 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↓ 18 %  AUC atazanaviru ↓ 35 % C <sub>max</sub> atazanaviru ↓ 25 % C <sub>min</sub> atazanaviru ↓ 49 %  AUC ritonaviru ↓ 36 % C <sub>max</sub> ritonaviru ↓ 27 % C <sub>min</sub> ritonaviru ↓ 45 %	Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru s boceprevirom viedlo k nižšej expozícii atazanaviru, ktorá môže byť spojená s nižšou účinnosťou a stratou kontroly nad HIV. Ak sa to považuje za nevyhnutné, je potrebné toto súbežné podávanie zväziť prípad od prípadu u pacientov s potlačenou HIV vírusovou záťažou a s vírusovým kmeňom HIV bez akéhokoľvek podozrenia na rezistenciu voči HIV režimu. Vyžaduje sa intenzívnejšie klinické a laboratórne monitorovanie HIV supresie.
<b>Darunavir/ritonavir*</b> (darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 32 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 25 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↓ 35 %  AUC darunaviru ↓ 44 % C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 36 % C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 59 %  AUC ritonaviru ↓ 27 % C <sub>max</sub> ritonaviru ↓ 13 % C <sub>min</sub> ritonaviru ↓ 45 %	Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru a Victrelisu sa neodporúča.

<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>Lopinavir/ritonavir*</b> (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 45 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 50 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↓ 57 %  AUC lopinaviru ↓ 34 % C <sub>max</sub> lopinaviru ↓ 30 % C <sub>min</sub> lopinaviru ↓ 43 %  AUC ritonaviru ↓ 22 % C <sub>max</sub> ritonaviru ↓ 12 % C <sub>min</sub> ritonaviru ↓ 42 %	Súbežné podávanie lopinaviru/ritonaviru a Victrelisu sa neodporúča.
<b>Ritonavir*</b> (ritonavir 100 mg denne + Victrelis 400 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 19 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 27 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↑ 4 %  (inhibícia CYP3A)	Pri podávaní bocepreviru so samotným ritonavírom sú koncentrácie bocepreviru nižšie.
<i>Inhibitor integrázy</i>		
<b>Raltegravir*</b> (raltegravir 400 mg ako jednorazová dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)  (raltegravir 400 mg každých 12 hodín + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 4 %** C <sub>max</sub> raltegraviru ↑ 11 % C <sub>12h</sub> raltegraviru ↓ 25 %  AUC bocepreviru ↓ 2 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 4 % C <sub>8h</sub> bocepreviru ↓ 26 %	Nie je potrebná úprava dávky Victrelisu alebo raltegraviru.  Keďže sa však nestanovila klinická významnosť poklesu C <sub>8h</sub> bocepreviru, odporúča sa intenzívnejšie klinické a laboratórne monitorovanie HCV supresie.
<i>Antagonisty CCR5 receptorov</i>		
<b>Maravirok*</b> (maravirok 150 mg dvakrát denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC <sub>12h</sub> maraviroku ↑ 202 % C <sub>max</sub> maraviroku ↑ 233 % C <sub>12h</sub> maraviroku ↑ 178 %  (inhibícia CYP3A – účinok na maravirok)	Koncentrácie bocepreviru pravdepodobne nie sú ovplyvnené súbežným podávaním maraviroku (na základe dráhy eliminácie bocepreviru).  Maravirok 150 mg dvakrát denne pri súbežnom podávaní s boceprevirom.

<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<i>ANTIPSYCHOTIKÁ</i>		
<b>Kvetiapín</b>	Neskúmala sa  (inhibícia CYP3A – účinok na kvetiapín)	Súbežné podávanie Victrelisu a kvetiapínu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie kvetiapínu vedúce k toxicite spojenej s kvetiapínom, vrátane kómy. Súbežné podávanie kvetiapínu s Victrelisom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>BLOKÁTORY VÁPNIKOVÉHO KANÁLA</i>		
Blokátory vápnikového kanála, ako sú amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, nizoldipín, verapamil	Neskúmala sa  (inhibícia CYP3A)	Plazmatické koncentrácie blokátorov vápnikového kanála sa pri podávaní s Victrelisom môžu zvýšiť. Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie pacientov.
<i>KORTIKOSTEROIDY</i>		
<b>Prednizón*</b> (prednizón 40 mg ako jednorazová dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC prednizónu ↑ 27 % C <sub>max</sub> prednizónu ↓ 1 %  AUC prednizolónu ↑ 37 % C <sub>max</sub> prednizolónu ↑ 16 %	Pri súbežnom podávaní s Victrelisom nie je potrebná úprava dávky. Pacienti dostávajúci prednizón a Victrelis majú byť primerane sledovaní.
<i>INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY</i>		
<b>Atorvastatín*</b> (atorvastatín 40 mg ako jednorazová dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 5 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↑ 4 %  AUC atorvastatínu ↑ 130 % C <sub>max</sub> atorvastatínu ↑ 166 %  (inhibícia CYP3A a OATPB1)	Expozícia atorvastatínu sa zvýšila pri podávaní s Victrelisom. Ak je potrebné súbežné podávanie, má sa zväziť začiatok liečby s najnižšou možnou dávkou atorvastatínu s titrovaním až do požadovaného klinického účinku, pričom sa sleduje bezpečnosť a nepresiahne sa denná dávka 20 mg. U pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú atorvastatín, nemá počas súbežného podávania s liekom Victrelis dávka atorvastatínu presiahnuť dennú dávku 20 mg.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<p><b>Pravastatín*</b> (pravastatín 40 mg ako jednorazová dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)</p>	<p>AUC bocepreviru ↓ 6 % C<sub>max</sub> bocepreviru ↓ 7 %</p> <p>AUC pravastatínu ↑ 63 % C<sub>max</sub> pravastatínu ↑ 49 %</p> <p>(inhibícia OATP1)</p>	<p>Súbežné podávanie pravastatínu s Victrelisom zvýšilo expozíciu pravastatínu. Liečba pravastatínom sa môže začať v odporúčanej dávke, ak sa súbežne podáva s Victrelisom. Vyžaduje sa pozorné klinické sledovanie.</p>
<i>IMUNOSUPRESÍVA</i>		
<p><b>Cyklosporín*</b> (cyklosporín 100 mg ako jednorazová dávka + jednorazová dávka Victrelisu 800 mg)</p> <p>(cyklosporín 100 mg ako jednorazová dávka + viacnásobné dávky Victrelisu 800 mg trikrát denne)</p>	<p>AUC bocepreviru ↑ 16 % C<sub>max</sub> bocepreviru ↑ 8 %</p> <p>AUC cyklosporínu ↑ 168 % C<sub>max</sub> cyklosporínu ↑ 101 %</p> <p>(inhibícia CYP3A – účinok na cyklosporín)</p>	<p>Pri podávaní s Victrelisom sa majú predpokladať úpravy dávky cyklosporínu a majú sa robiť pozorným sledovaním koncentrácií cyklosporínu v krvi a častými hodnoteniami činnosti obličiek a vedľajších účinkov súvisiacich s cyklosporínom.</p>
<p><b>Takrolimus*</b> (takrolimus 0,5 mg ako jednorazová dávka + jednorazová dávka Victrelisu 800 mg)</p> <p>(takrolimus 0,5 mg ako jednorazová dávka + viacnásobné dávky Victrelisu 800 mg trikrát denne)</p>	<p>AUC bocepreviru ↓ 3 % C<sub>max</sub> bocepreviru ↓ 3 %</p> <p>AUC takrolimu ↑ 1 610 % C<sub>max</sub> takrolimu ↑ 890 %</p> <p>(inhibícia CYP3A – účinok na takrolimus)</p>	<p>Súbežné podávanie Victrelisu s takrolimom si vyžaduje výrazné zníženie dávky a predĺženie dávkovacieho intervalu takrolimu, s pozorným sledovaním koncentrácií takrolimu v krvi a častými hodnoteniami činnosti obličiek a vedľajších účinkov súvisiacich s takrolimom.</p>
<p><b>Sirolimus*</b> (sirolimus 2 mg ako jednorazová dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)</p>	<p>AUC bocepreviru ↓ 5 % C<sub>max</sub> bocepreviru ↓ 6 %</p> <p>AUC<sub>0-∞</sub> sirolimu ↑ 712 % C<sub>max</sub> sirolimu ↑ 384 %</p> <p>(inhibícia CYP3A – účinok na sirolimus)</p>	<p>Súbežné podávanie Victrelisu so sirolimom vyžaduje výrazné zníženie dávky a predĺženie dávkovacieho intervalu sirolimu, s pozorným sledovaním koncentrácií sirolimu v krvi a častými hodnoteniami činnosti obličiek a vedľajších účinkov súvisiacich so sirolimom.</p>

<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<i>PERORÁLNE ANTIKOAGULANCIA</i>		
<b>Dabigatran</b>	Interakcia sa neskúmala.  (účinnok na P-gp transport v čreve)	Žiadna úprava dávky dabigatranu sa neodporúča. Pacienti dostávajúci dabigatran majú byť primerane sledovaní.
<b>Antagonisty vitamínu K</b>	Interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa pozorné sledovanie INR pri všetkých antagonistoch vitamínu K, je to v dôsledku zmiernenia funkcie pečene počas liečby Victrelisom.
<i>PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA</i>		
<b>Drospirenón/etinylestradiol*:</b> (drospirenón 3 mg denne + etinylestradiol 0,02 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC drospirenónu ↑ 99 % C <sub>max</sub> drospirenónu ↑ 57 %  AUC etinylestradiolu ↓ 24 % C <sub>max</sub> etinylestradiolu ↔  (drospirenón – inhibícia CYP3A)	Opatrnosť je potrebná u pacientok so stavmi, ktoré ich predisponujú na hypokaliémiu, alebo u pacientok užívajúcich draslík šetriace diuretiká (pozri časť 4.4). Pre týchto pacientov sa majú zvážiť alternatívne kontraceptíva.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Noretindrón†/etinylestradiol:</b> (noretindrón 1 mg denne + etinylestradiol 0,035 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC noretindrónu ↓ 4 % C <sub>max</sub> noretindrónu ↓ 17 %  AUC etinylestradiolu ↓ 26 % C <sub>max</sub> etinylestradiolu ↓ 21%	<p>Je nepravdepodobné, že súbežné podávanie Victrelisu s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol a minimálne 1 mg noretindrónu mení účinnosť kontraceptíva. Hladiny progesterónu v sére, luteinizačného hormónu (LH) a folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) v skutočnosti naznačujú potlačenie ovulácie pri súbežnom podávaní noretindrón 1 mg etinylestradiol 0,035 mg s Victrelisom (pozri časť 4.6).</p> <p>Potlačenie ovulácie perorálnou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou nižšie dávky noretindrónu/etinylestradiolu a inými druhmi hormonálnych kontraceptív podávaných súbežne s Victrelisom nebolo stanovené.</p> <p>Pacientky užívajúce estrogény ako hormonálnu substitučnú liečbu majú byť klinicky monitorované kvôli prejavom deficitu estrogénu.</p>
<i>INHIBÍTOR PROTÓNovej PUMPY</i>		
<b>Omeprazol*:</b> (omeprazol 40 mg denne + Victrelis 800 mg trikrát denne)	AUC bocepreviru ↓ 8 %** C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 6 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↑ 17 %  AUC omeprazolu ↑ 6 %** C <sub>max</sub> omeprazolu ↑ 3 % C <sub>8h</sub> omeprazolu ↑ 12 %	Žiadna úprava dávky omeprazolu alebo Victrelisu sa neodporúča.
<i>SEDATÍVA</i>		
<b>Midazolam*</b> (perorálne podanie) (4 mg ako jednorazová perorálna dávka + Victrelis 800 mg trikrát denne)  <b>Triazolam</b> (perorálne podanie)	AUC midazolamu ↑ 430 % C <sub>max</sub> midazolamu ↑ 177 % (inhibícia CYP3A)  Interakcia sa neskúmala (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie perorálneho midazolamu a perorálneho triazolamu s Victrelisom je kontraindikované (pozri časť 4.3).



Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia (predpokladaný spôsob účinku, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenózne podanie)	Interakcia sa neskúmala (inhibícia CYP3A)	Počas súbežného podávania Victrelisu s intravenóznymi benzodiazepínmi (alprazolam, midazolam, triazolam) je potrebné dôkladné klinické monitorovanie respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie. Má sa zväžiť úprava dávky benzodiazepínu.
** 0 - 8 hodín *** 0 - 12 hodín † Tiež známy ako noretisterón.		

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Victrelis v kombinácii s ribavirínom a peginterferónom alfa je kontraindikovaný u gravidných žien (pozri časť 4.3).

U potkanov a králikov sa nepozorovali žiadne účinky na vývoj plodu (pozri časť 5.3). Neexistujú údaje o použití Victrelisu u gravidných žien.

Z dôvodu kombinovanej liečby s peginterferónom alfa a ribavirínom sa musí venovať maximálna pozornosť tomu, aby sa zabránilo otehotneniu pacientok alebo partneriek pacientov mužského pohlavia. Ženy v reprodukčnom veku musia pred počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu.

Pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností ribavirínu a peginterferónu alfa.

##### Dojčenie

Boceprevir/metabolity sa vylučujú do materského mlieka u potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa boceprevir vylučuje do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Musí sa urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit liečbu Victrelisom, zvážením prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch Victrelisu na fertilitu u ľudí. U potkanov, ale nie u myší a opíc, sa pozorovali účinky na fertilitu a Sertoliho bunky. Klinické údaje (analýza ejakulátu a hladiny inhibínu B [glykoproteín tvorený v Sertoliho bunkách – používa sa ako náhradný ukazovateľ funkcie semenníkov]) nepreukázali žiadny dôkaz o zmenenej funkcii semenníkov. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali účinky bocepreviru/metabolitov na fertilitu, ktoré sa u samíc preukázali ako reverzibilné (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kombinovaná liečba Victrelisom, peginterferónom alfa a ribavirínom môže u niektorých pacientov ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že bola hlásená únava, závrat, synkopa, kolísanie krvného tlaku a rozmazané videnie (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil kombinácie Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom opísaný u približne 1 500 pacientov bol založený na súhrnných údajoch o bezpečnosti z dvoch klinických štúdií: jednej u predtým neliečených pacientov a jednej u pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala (pozri časť 5.1).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli únava, anémia (pozri časť 4.4), nauzea, bolesť hlavy a dysgeúzia.

Najčastejším dôvodom na zníženie dávky bola anémia, ktorá sa vyskytla častejšie u pacientov dostávajúcich kombináciu Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom ako u pacientov dostávajúcich samotný peginterferón alfa-2b a ribavirín.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému (pozri tabuľku 3). V každej triede orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené podľa frekvencie výskytu pomocou kategórií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3

Nežiaduce reakcie pri kombinácii Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom hlásené počas klinických štúdií<sup>† a ‡</sup>

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Časté:	bronchitída*, celulitída*, herpes simplex, chrípka, hubová infekcia v ústach, sinusitída
Menej časté:	gastroenteritída*, pneumónia*, stafylokoková infekcia*, kandidóza, infekcia ucha, hubová infekcia kože, nazofaryngitída, onychomykóza, faryngitída, infekcia dýchacích ciest, rinitída, infekcia kože, infekcia močových ciest
Zriedkavé:	epiglotitída*, zápal stredného ucha, sepsa
<b>Benígne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Zriedkavé:	nádor štítnej žľazy (uzlíky)
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi časté:	anémia*, neutropénia*
Časté:	leukopénia*, trombocytopenia*, pancytopenia, agranulocytóza
Menej časté:	hemoragická diatéza, lymfadenopatia, lymfopénia
Zriedkavé:	hemolýza
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	sarkoidóza*, neakútna porfýria
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	
Časté:	struma, hypotyreóza
Menej časté:	hypertyreóza

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	znížená chuť do jedla*
Časté:	dehydratácia*, hyperglykémia*, hypertriglyceridémia, hyperurikémia
Menej časté:	hypokaliémia*, porucha chuti do jedla, diabetes mellitus, dna, hyperkalcémia
<b>Psychické poruchy</b>	
Veľmi časté:	úzkosť*, depresia*, insomnia, podráždenosť
Časté:	citová labilita, nepokoj, poruchy libida, zmeny nálady, porucha spánku
Menej časté:	agresivita*, vražedné myšlienky*, záchvat paniky*, paranoja*, zneužívanie návykových látok*, samovražedné myšlienky*, abnormálne správanie, hnev, apatia, stav zmätenosti, zmeny duševného stavu, nepokoj
Zriedkavé:	bipolárna porucha*, dokonaná samovražda, pokus o samovraždu*, sluchové halucinácie, zrakové halucinácie, psychická dekompenzácia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté:	závrat*, bolesť hlavy*
Časté:	hypoestézia*, parestézia*, synkopa*, amnézia, porucha pozornosti, zhoršenie pamäti, migréna, parosmia, tremor, vertigo
Menej časté:	periférna neuropatia*, kognitívna porucha, hyperestézia, letargia, strata vedomia, mentálne postihnutie, neuralgia, presynkopa
Zriedkavé:	cerebrálna ischémia*, encefalopatia
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	suché oko, retinálne exsudáty, rozmazané videnie, porucha zraku
Menej časté:	retinálna ischémia*, retinopatia*, abnormálny pocit v oku, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, bolesť oka, svrbenie oka, opuch oka, opuch očného viečka, zvýšené slzenie, očná hyperémia, fotofóbia
Zriedkavé:	papiloedém
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	tinnitus
Menej časté:	hluchota*, nepríjemný pocit v uchu, porucha sluchu
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté:	palpitácie
Menej časté:	tachykardia*, arytmia, kardiovaskulárna porucha
Zriedkavé:	akútny infarkt myokardu*, atriálna fibrilácia*, ochorenie koronárnej artérie*, perikarditída*, perikardiálna efúzia
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	hypotenzia*, hypertenzia
Menej časté:	hlboká žilová trombóza*, nával tepla, bledosť, periférny chlad
Zriedkavé:	žilová trombóza
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté:	kašeľ*, dyspnoe*
Časté:	epistaxa, nazálna kongescia, orofaryngeálna bolesť, kongescia dýchacích ciest, sinusová kongescia, sipot
Menej časté:	pleuritická bolesť*, pulmonálny embolizmus*, suchosť v krku, dysfónia, zvýšená sekrécia horných dýchacích ciest, orofaryngeálne pľuzgiere
Zriedkavé:	pleurálna fibróza*, ortopnoe, respiračné zlyhanie

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté:	hnačka*, nauzea*, vracanie*, sucho v ústach, dysgeúzia
Časté:	bolesť brucha*, bolesť v hornej časti brucha*, zápcha*, gastroezofageálna refluxná choroba*, hemoroidy*, neprijemný pocit v bruchu, nafúknuté brucho, neprijemný pocit v oblasti análneho otvoru a konečníka, aftózna stomatitída, cheilitída, dyspepsia, flatulencia, glosodýnia, tvorba vredov v ústach, bolesť v ústach, stomatitída, ochorenie zubov
Menej časté:	bolesť v dolnej časti brucha*, gastritída*, pankreatitída*, análny pruritus, kolitída, dysfágia, sfarbená stolica, časté črevná motilita, krvácanie d'asiem, bolesť d'asiem, gingivitída, glositída, suché pery, odynofágia, proktalgia, rektálne krvácanie, zvýšená sekrécia slín, citlivosť zubov, sfarbenie jazyka, tvorba vredov na jazyku
Zriedkavé:	insuficiencia pankreasu
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Menej časté:	hyperbilirubinémia
Zriedkavé:	cholecystitída*
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté:	alopécia, suchá koža, pruritus, vyrážka
Časté:	dermatitída, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, periférny edém, psoriasis, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, kožná lézia
Menej časté:	fotosenzitívna reakcia, vred na koži, urtikária (pozri časť 4.4)
Neznáme:	angioedém (pozri časť 4.4), lieková vyrážka s edémom a systémovými príznakmi (syndróm DR, SS), Stevensov-Johnsonov syndróm
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté:	artralgia, myalgia
Časté:	bolesť chrbta*, bolesť končatiny*, svalové kŕče, svalová slabosť, bolesť krku
Menej časté:	muskuloskeletálna bolesť hrudníka*, artritída, bolesť kostí, opuch kĺbov, muskuloskeletálna bolesť
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté:	polakizúria
Menej časté:	dyzúria, noktúria
Neznáme:	porucha funkcie obličiek
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	erektilná dysfunkcia
Menej časté:	amenorea, menorágia, metrorágia
Zriedkavé:	aspermia
<b>Liekové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté:	asténia*, zimnica, únava*, pyrexia*, ochorenie podobné chrípke
Časté:	neprijemný pocit v hrudníku*, bolesť v hrudníku*, pocit choroby*, pocit zmeny telesnej teploty, suchosť sliznice, bolesť
Menej časté:	abnormálne pocity, zhoršené hojenie, nekardiálna bolesť v hrudníku

Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté:	zníženie telesnej hmotnosti
Menej časté:	srdcový šelest, zvýšenie srdcovej frekvencie
Neznáme:	zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie
* Zahŕňa nežiaduce reakcie, ktoré podľa hodnotenia skúšajúceho u pacientov v klinickej štúdii môžu byť závažné.	
† Pretože sa Victrelis predpisuje s peginterferónom alfa a ribavirínom, pozri tiež, prosím, príslušné súhrny charakteristických vlastností peginterferónu alfa a ribavirínu.	
‡ Reakcie v mieste podania injekcie neboli zahrnuté, pretože Victrelis sa podáva perorálne.	

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Anémia (pozri časť 4.4)*

Anémia sa pozorovala u 49 % pacientov liečených kombináciou Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom v porovnaní s 29 % pacientov liečenými samotným peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Victrelis sa spájal s ďalším znížením koncentrácie hemoglobínu približne o 1 g/dl (pozri časť 4.4). Priemerné zníženia hodnôt hemoglobínu z východiskových hodnôt boli u predtým liečených pacientov v porovnaní s pacientmi, ktorí nikdy nedostali liečbu, väčšie. Úpravy dávky z dôvodu anémie/hemolytickej anémie sa vyskytli dvakrát častejšie u pacientov liečených kombináciou Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom (26 %) v porovnaní so samotným peginterferónom alfa-2b a ribavirínom (13 %). V klinických štúdiách bol podiel pacientov, ktorí dostali erytropoetín na liečbu anémie 43 % (667/1 548) pacientov v skupine užívajúcej Victrelis v porovnaní s 24 % (131/547) pacientov, ktorí dostali samotný peginterferón alfa-2b a ribavirín. Väčšina pacientov s anémiou dostávala erytropoetín, keď boli ich hladiny hemoglobínu  $\leq 10$  g/dl (alebo 6,2 mmol/l). Podiel pacientov, ktorí dostali transfúziu na liečbu anémie, bol 3 % pacientov v skupine užívajúcej Victrelis v porovnaní s < 1 % pacientov dostávajúcich samotný peginterferón alfa-2b a ribavirín.

#### *Neutrofilny (pozri časť 4.4)*

Podiel pacientov so zníženým počtom neutrofilov bol vyšší v skupinách užívajúcich Victrelis v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi len peginterferón alfa-2b a ribavirín. Percentuálne zastúpenie pacientov s neutropéniou 3.-4. stupňa (počet neutrofilov  $< 0,75 \times 10^9/l$ ) bolo vyššie u pacientov liečených boceprevirom (29 %) ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (17 %), v kombinácii s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Sedem percent pacientov dostávajúcich kombináciu Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom malo počet neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$  (neutropénia 4. stupňa) v porovnaní so 4 % pacientov dostávajúcich len peginterferón alfa-2b a ribavirín.

Používanie v kombinácii s peginterferónom alfa-2a, pozri osobitnú časť v časti 4.4.

#### *Trombocyty*

U pacientov v skupinách užívajúcich Victrelis (3 %) bol počet trombocytov znížený v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotný peginterferón alfa-2b a ribavirín (1 %). U pacientov s cirhózou sa vyššie riziko výskytu trombocytopénie 3.-4. stupňa vyskytovalo v oboch liečebných skupinách, v porovnaní s pacientmi bez cirhózy.

#### *Ostatné laboratórne zistenia*

Pridanie Victrelisu k peginterferónu alfa-2b a ribavirínu bolo spojené s vyššími výskytmi zvýšenia hladín kyseliny močovej, triglyceridov a celkového cholesterolu v porovnaní so samotným peginterferónom alfa-2b a ribavirínom.

#### *Pacienti s koinfekciou HIV*

Bezpečnostný profil Victrelisu u pacientov koinfikovaných HCV/HIV-1 (n = 64) bol vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu u pacientov monoinfikovaných HCV.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Zdraví dobrovoľníci užívali denné dávky 3 600 mg počas 5 dní bez neobvyklých symptomatických účinkov. Na predávkovanie Victrelisom neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania Victrelisom má pozostávať z bežných podporných opatrení vrátane sledovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteázy, ATC kód: J05AE12

#### Mechanizmus účinku

Boceprevir je inhibítorom NS3 HCV proteázy. Boceprevir sa kovalentne, avšak reverzibilne viaže na serín aktívneho miesta NS3 proteázy (Ser139) cez (alfa)-ketoamidovú funkčnú skupinu, čím inhibuje replikáciu vírusu v hostiteľských bunkách infikovaných HCV.

#### Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Antivírusová aktivita bocepreviru bola hodnotená v biochemickom teste pre pomaly sa viažuce inhibítory NS3 proteázy a v systéme replikónu HCV genotypu 1a a 1b. V 72-hodinovej analýze bunkovej kultúry sa hodnota IC<sub>50</sub> pre boceprevir oproti rôznym replikónom genotypu 1b pohybovala od 200 do 600 nmol/l a hodnota IC<sub>90</sub> od 400 do 900 nmol/l. Strata RNA replikónu sa zdá byť prvoradá vzhľadom na dĺžku liečby. Liečba pri IC<sub>90</sub> počas 72 hodín viedla k 1-log<sub>10</sub> poklesu RNA replikónu. V 15. deň viedla predĺžená expozícia k 2-log poklesu v hladinách RNA. V replikóne genotypu 1a bola hodnota IC<sub>50</sub> pre boceprevir 900 nmol/l a hodnota IC<sub>90</sub> 1 400 nmol/l.

Hodnotenie rôznych kombinácií bocepreviru a interferónu alfa-2b, ktoré spôsobovali 90 % supresiu RNA replikónu, preukázalo aditívnosť účinku; nebol zistený žiadny dôkaz synergie alebo antagonizmu.

#### Rezistencia

Aktivita bocepreviru voči replikónu HCV genotypu 1a bola znížená (2- až 6-násobne) nasledujúcimi substitúciami aminokyselín v doméne NS3 proteázy: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K a V158I. Vyše 10-násobné zníženie citlivosti voči bocepreviru bolo sprostredkované substitúciami aminokyselín R155T a A156S. Samostatné substitúcie V55I a D168N neznížili citlivosť na boceprevir. Nasledujúce dvojité substitúcie aminokyselín sprostredkovali vyše 10-násobné zníženie citlivosti na boceprevir: V55A + I170V, T54S + R155K, R155K + D168N, R155T + D168N a V36M + R155K.

Aktivita bocepreviru voči replikónu HCV genotypu 1b bola znížená (2- až 8-násobne) nasledujúcimi substitúciami aminokyselín v doméne NS3 proteázy: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M a M175L. Vyše 10-násobné zníženie citlivosti na boceprevir bolo sprostredkované substitúciami aminokyselín A156S/T/V, V170A, R155W + A156G a V36M + R155K. Samostatná substitúcia D168V neznížila citlivosť na boceprevir.

V združenej analýze predtým neliečených pacientov a pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala, ktorí dostávali štyri týždne peginterferón alfa-2b a ribavirín a následne boceprevir 800 mg trikrát denne v kombinácii s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom v dvoch štúdiách fázy III, boli zistené novovzniknuté varianty aminokyselín spojených s rezistenciou (resistant-associated amino acid variants; RAV) u 15 % zo všetkých pacientov. U pacientov liečených boceprevirom, ktorí nedosiahli trvalú virologickú odpoveď (sustained virologic response, SVR) a u ktorých boli vzorky analyzované, sa u 53 % zistili novovzniknuté RAV.

Najčastejšie (> 25 % pacientov) zistené novovzniknuté RAV u týchto pacientov boli substitúcie aminokyselín V36M (61 %) a R155K (68 %) u pacientov infikovaných vírusmi genotypu 1a a T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) a V170A (32 %) u pacientov infikovaných vírusmi genotypu 1b.

U pacientov liečených boceprevirom bola odpoveď na interferón (definovaná ako pokles vírusovej záťaže  $\geq 1\text{-log}_{10}$  v 4. týždni liečby) spojená s detekciou menšieho počtu RAV; 6 % týchto pacientov malo RAV, v porovnaní so 41 % pacientov s poklesom vírusovej záťaže  $< 1\text{-log}_{10}$  v 4. týždni liečby (slabá odpoveď na interferón).

U pacientov liečených boceprevirom, ktorí nedosiahli SVR a u ktorých vzorky boli po začatí liečby analyzované na RAV, bola odpoveď na interferón spojená s detekciou menšieho počtu RAV; 31 % týchto pacientov malo novovzniknuté RAV, v porovnaní so 69 % pacientov s poklesom vírusovej záťaže  $< 1\text{-log}_{10}$  v 4. týždni liečby.

Na začiatku liečby boli sekvenovaním v populácii pacientov detegované RAV u 8 % pacientov. Vo všeobecnosti sa neukázalo, že by prítomnosť východiskových RAV mala významnú súvislosť s odpoveďou na liečbu u pacientov dostávajúcich kombináciu bocepreviru s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom.

Avšak spomedzi pacientov so slabou odpoveďou na interferón, ktorí boli liečení peginterferón alfa-2b/ribavirínom počas 4-týždňového úvodného obdobia, sa ukázalo, že účinnosť bocepreviru bola znížená u pacientov s variantmi V36M, T54S, V55A alebo R155K detegovanými pred začatím liečby. Pacienti s týmito východiskovými variantmi a so zníženou odpoveďou na peginterferón alfa-2b/ribavirín predstavovali približne 1 % celkového počtu pacientov liečených boceprevirom.

Analýza sledovania jedincov liečených boceprevirom, ktorí nedosiahli SVR, preukázala, že došlo k nárastu populácie divokého typu vírusu a väčšina variantov rezistentných na boceprevir sa po ukončení liečby boceprevirom stala časom nedetegovateľná. Z 314 predtým neliečených a predtým liečených pacientov, ktorí nedosiahli SVR v štúdiách fázy 2/3 (P03523, P03659, P05216 a P05101) a u ktorých sa počas liečby boceprevirom objavili varianty rezistentné na boceprevir, sa sekvenovaním v populácii pacientov v rámci 3 rokov po ukončení liečby u 73 % (228/314) už viac nedetegovali žiadne RAV v mieste súvisiacom s rezistenciou na boceprevir. Spomedzi variantov bolo sekvenovaním populácie pacientov nedetegovateľných 91 % V36M, 98 % T54A, 71 % T54S, 78 % V55A, 76 % R155K, 92 % A156S, 96 % I/V170A, 77 % R155K + T54S a 95 % R155K + V36M. Medián času, keď sa všetky RAV stali nedetegovateľné, bol 1,11 rokov.

Spomedzi 314 pacientov bolo 230 infikovaných HCV genotypu 1a a 84 bolo infikovaných HCV genotypu 1b. U sedemdesiat percent (70 %) (162/230) pacientov s genotypom 1a sa sekvenovaním v populácii pacientov už viac nedetegovali žiadne RAV v mieste súvisiacom s rezistenciou na boceprevir. Medián času, keď sa všetky RAV stali nedetegovateľné, bol pri genotype 1a 1,17 rokov. Mediány časov, keď sa najvýznamnejšie varianty rezistentné na boceprevir pozorované u pacientov s genotypom 1a (> 10 %) stali nedetegovateľné, boli nasledovné: R155K + V36M 0,69 roku; V36M 0,89 roku; R155K + T54S 1,05 rokov; R155K 1,08 rokov a T54S 1,14 rokov. Na porovnanie, u jedincov s genotypom 1b sa sekvenovaním v populácii pacientov už viac nedetegovali žiadne RAV v mieste súvisiacom s rezistenciou na boceprevir u 79 % (66/84). Medián času, keď sa všetky RAV stali nedetegovateľné, bol pri genotype 1b 1,04 rokov. Mediány časov, keď sa najvýznamnejšie varianty rezistentné na boceprevir pozorované u pacientov s genotypom 1b (> 10 %) stali

nedetegovateľné, boli nasledovné: I/V170A 0,46 roku; T54A 0,47 roku; V55A 0,83 roku; A156S 0,89 roku a T54S 1,11 rokov.

### Účinnosť

Účinnosť Victrelisu v liečbe chronickej infekcie vírusom hepatitídy C genotypu 1 bola hodnotená v klinických štúdiách fázy III u približne 1 500 dospelých pacientov, ktorí predtým neboli liečení (SPRINT-2) alebo u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala (RESPOND-2). V oboch štúdiách pridanie Victrelisu k súčasnej štandardnej liečbe (peginterferón alfa a ribavirín) signifikantne zvýšilo miery trvalej virologickej odpovede (SVR) v porovnaní so samotnou súčasnou štandardnou liečbou. Je potrebné poznamenať, že retrospektívne analýzy premost'ujúce údaje medzi dvoma pivotnými štúdiami viedli k odporúčanému dávkovaniu, ktoré sa odlišuje od režimu skúmaného v niektorých podskupinách pacientov.

### Pacienti, ktorí neboli predtým liečení

SPRINT-2 (P05216) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia porovnávajúca dva terapeutické režimy, Victrelis 800 mg perorálne trikrát denne v kombinácii s PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/týždeň subkutánne a ribavirín dávkovaný podľa hmotnosti (600 – 1 400 mg/deň perorálne rozdelených do dvoch dávok denne)] so samotným PR u dospelých pacientov, ktorí mali chronickú infekciu vírusom hepatitídy C HCV genotypu 1 s detegovateľnými hladinami HCV-RNA a predtým sa neliečili terapiou interferénom alfa. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 do dvoch kohort (kohorta 1 N = 938/pacienti inej alebo čiernej pleti a kohorta 2/pacienti čiernej pleti N = 159) a boli rozdelení podľa genotypu HCV (1a alebo 1b) a podľa vírusovej záťaže HCV-RNA ( $\leq 400\,000$  IU/ml vs.  $> 400\,000$  IU/ml) do jednej z nasledujúcich troch liečebných skupín:

- Peginterferón alfa-2b + ribavirín počas 48 týždňov (PR48).
- Peginterferón alfa-2b + ribavirín počas 4 týždňov, potom nasledovala liečba s Victrelisom 800 mg trikrát denne + peginterferénom alfa-2b + ribavirínom počas 24 týždňov. Pacienti potom pokračovali rôznymi režimami podľa odporúčaní na liečbu na základe odpovede v 8. týždni liečby (Victrelis-RGT; response guided therapy). U všetkých pacientov v tejto liečebnej skupine bola liečba Victrelisom obmedzená na 24 týždňov.
  - Pacienti s nedetegovateľnou HCV-RNA v 8. týždni liečby (pacienti so skorou odpoveďou) a ktorí mali tiež nedetegovateľnú HCV-RNA po 24. týždni liečby, ukončili liečbu a boli zaradení do sledovania pri návšteve v 28. týždni liečby.
  - Pacienti s detegovateľnou HCV-RNA v 8. týždni liečby alebo v ktoromkoľvek ďalšom týždni liečby, ale neskôr s nedetegovateľnou v 24. týždni liečby (pacienti s neskorou odpoveďou), boli pri návšteve v 28. týždni zaslepeno preradení na placebo a pokračovali v liečbe peginterferénom alfa-2b + ribavirínom ďalších 20 týždňov v celkovej dĺžke liečby 48 týždňov.
- Peginterferón alfa-2b + ribavirín počas štyroch týždňov, potom nasledovala liečba s Victrelisom 800 mg trikrát denne + peginterferénom alfa-2b + ribavirínom počas 44 týždňov (Victrelis-PR48).

U všetkých pacientov s detegovateľnou HCV-RNA v plazme v 24. týždni liečby sa liečba ukončila. Trvalá virologická odpoveď (SVR) na liečbu bola definovaná ako nedetegovateľná<sup>1</sup> HCV-RNA v plazme v 24. týždni sledovania.

Pridanie Victrelisu k peginterferónu alfa-2b a ribavirínu signifikantne zvýšilo mieru SVR v porovnaní so samotným peginterferénom alfa-2b a ribavirínom v kohorte s kombinovanou liečbou (63 % až 66 % v skupinách s Victrelisom vs. 38 % v kontrolnej skupine s PR48) u randomizovaných pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku ktoréhokoľvek skúšaného lieku (celková analyzovaná populácia) a skrátilo dĺžku liečby na 28 týždňov u pacientov so skorou odpoveďou (pozri tabuľku 4). Sekundárna analýza pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku Victrelisu alebo placeba po štvortýždňovej úvodnej liečbe peginterferénom alfa-2b a ribavirínom (populácia s upraveným zámerom liečby),

<sup>1</sup> V klinických skúšaníach bola HCV-RNA v plazme meraná testom Roche COBAS Taqman s limitom pre detekciu 9,3 IU/ml a limitom pre kvantifikáciu 25 IU/ml.



preukázala mieru SVR v kohorte s kombinovanou liečbou 67 % až 68 % v skupinách s Victrelisom vs. 40 % v kontrolnej skupine s PR48.

Tabuľka 4

Trvalá virologická odpoveď (SVR)\*, ukončenie liečby (End of Treatment, EOT) a miery relapsu† u predtým neliečených pacientov

Kohorty štúdií	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
<b>Všetci pacienti<sup>§</sup></b>	n=368	n=366	n=363
<b>SVR<sup>‡</sup> % (n/N)</b> IS 95%	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
<b>EOT (Nedetegovateľná HCV-RNA) % (n/N)</b> IS 95%	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
<b>Relaps<sup>†</sup> % (n/N)</b> IS 95%	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)
<p>* Celková analyzovaná populácia (Full Analysis Set, FAS) pozostávala zo všetkých randomizovaných pacientov (N = 1 097), ktorí dostali aspoň jednu dávku ktoréhokoľvek skúšaného lieku (peginterferón alfa-2b, ribavirín alebo Victrelis). Priemerný vek randomizovaných pacientov bol 49,1 rokov. Distribúcia pacientov podľa rasy bola nasledujúca: pacienti bielej pleti 82 %, pacienti čiernej pleti 14 %, ázijská rasa 2 %, pacienti zmiešaného pôvodu 1 %, americkí indiáni alebo aljašskí domorodci 1 %. Rozdelenie pacientov podľa pohlavia bolo 60 % mužov a 40 % žien.</p> <p>† Miera relapsu bola vypočítaná ako podiel pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby (EOT) a pacientov s detegovateľnou HCV-RNA na konci sledovania (EOF) spomedzi pacientov, u ktorých boli údaje na EOT nedetegovateľné a ktorí nechýbajú na konci sledovania (EOF).</p> <p>‡ SVR: definovaná ako nedetegovateľná<sup>1</sup> plazmatická HCV-RNA v 24. týždni sledovania. Ak boli po 24. týždni sledovania dostupné iné hodnoty HCV-RNA, použila sa posledná dostupná hodnota v období po 24. týždni sledovania. Ak v alebo po 24. týždni neboli takéto hodnoty dostupné, použila sa hodnota v 12. týždni sledovania. Miery SVR podľa postupu „chýbajúca hodnota = zlyhanie“ boli takmer identické s tými v tabuľke: 37 % pre kontrolnú skupinu, 62 % pre Victrelis-RGT, 65 % pre Victrelis-PR48.</p> <p>§ Počet pacientov s cirhózou bol obmedzený (keď 40 pacientov z celkovo 53 pacientov bolo liečených Victrelisom).</p>			

Odpoveď na interferón (definovaná poklesom vírusovej záťaže  $\geq 1\text{-log}_{10}$  v 4. týždni liečby) bola prediktívnym faktorom SVR. U pacientov, u ktorých sa preukázala odpoveď na interferón do 4. týždňa liečby, viedla liečba kombináciou Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom k mieram SVR 79 – 81 %, v porovnaní s 5 % u pacientov so štandardnou liečbou. U pacientov s poklesom vírusovej záťaže  $< 1\text{-log}_{10}$  v 4. týždni liečby (slabá odpoveď na interferón) viedla liečba kombináciou Victrelisu s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom k mieram SVR 28 – 38 % v porovnaní so 4 % u pacientov liečených štandardnou liečbou.

Trvalá virologická odpoveď (SVR) u pacientov dostávajúcich rovnakú liečbu do 28. týždňa liečby

Tabuľka 5 uvádza trvalú virologickú odpoveď v liečebných skupinách u predtým neliečených pacientov, so skorou a neskorou odpoveďou na liečbu, ktorí dostávali rovnakú liečbu do 28. týždňa liečby. Päťdesiatsedem percent (208/368) pacientov v skupine Victrelis-RGT a 56 % (204/366) pacientov v skupine Victrelis-PR48 malo nedetegovateľnú HCV-RNA v 8. týždni liečby v porovnaní so 17 % (60/363) pacientov v skupine s PR.

Tabuľka 5

Trvalá virologická odpoveď (SVR), ukončenie liečby (EOT) a relaps u pacientov, ktorí neboli predtým liečení (pacienti so skorou a neskorou odpoveďou)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Bodový odhad rozdielu (Victrelis-RGT mínus Victrelis-PR48) [IS 95%]
<b>Pacienti so skorou odpoveďou (N = 323)</b>			
SVR %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1; 4,1]
EOT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Relaps %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
<b>Pacienti s neskorou odpoveďou (N = 141)</b>			
SVR %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4; 6,3]
EOT %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Relaps %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Vzhľadom na obmedzenia údajov sa pri liečbe predtým neliečených pacientov s neskorou odpoveďou ako konzervatívne opatrenie odporúča predĺžiť dĺžku trvania liečby tromi liečivami na 32 týždňov v porovnaní so skúšanou 24-týždňovou dĺžkou trvania liečby s tromi liečivami, celkovo na dĺžku trvania liečby 48 týždňov.

#### Pacienti s koinfekciou HIV

Štúdia P05411 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy II porovnávajúca 800 mg Victrelisu perorálne trikrát denne v kombinácii s PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/týždeň subkutánne a ribavirín v dávkovaní podľa hmotnosti (600-1 400 mg/deň perorálne)] so samotným PR u pacientov koinfikovaných HIV a HCV genotypu 1, ktorí sa predtým neliečili na chronickú infekciu HCV. Pacienti sa 4 týždne liečili PR, po ktorých nasledovalo 44 týždňov užívania Victrelisu alebo placeba s PR. Pacienti boli na antiretrovírusovej liečbe so stabilizovaným HIV ochorením (vírusová nálož HIV-1 < 50 kópií/ml a počet CD4 ≥ 200 buniek/µl). Väčšina pacientov (87 %; 85/98) užívala inhibítory proteázy HIV (PI) posilnený ritonavírom v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy HIV (NRTI). Najčastejšie užívaným PI HIV bol atazanavir, po ktorom nasledoval lopinavir a darunavir. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a rozdelení na základe cirhózy/fibrózy a východiskovej hladiny HCV-RNA (< 800 000 IU/ml oproti ≥ 800 000 IU/ml).

Miera SVR bola 62,5 % (40/64) u pacientov liečených Victrelisom v kombinácii s PR a 29,4 % (10/34) u pacientov liečených so samotným PR (pozri tabuľku 6).

V obmedzenom počte koinfikovaných pacientov, ktorí nedosiahli SVR a u ktorých sa vykonalo serovnenie v populácii, bola prevalencia RAV po začiatku vyššia ako prevalencia u monoinfikovaných pacientov v štúdii SPRINT-2.

Tabuľka 6

Trvalá virologická odpoveď (SVR)\*, ukončenie liečby (EOT) a miery relapsu HCV† u pacientov koinfikovaných HIV, ktorí neboli predtým liečení

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

\* Celková analyzovaná populácia (Full Analysis Set, FAS) pozostávala zo všetkých randomizovaných pacientov (N = 98), ktorí dostali aspoň jednu dávku ktoréhokoľvek skúšaného lieku (peginterferón alfa-2b, ribavirín alebo Victrelis). Priemerný vek randomizovaných pacientov bol 43,6 rokov. Distribúcia pacientov podľa rasy bola nasledujúca: pacienti bielej pleti 82 %, pacienti inej ako bielej pleti 18 %, pacienti čiernej pleti 14 %, ázijská rasa a pacienti zmiešaného pôvodu 1 %. Rozdelenie pacientov podľa pohlavia bolo 69 % mužov a 31 % žien. V štúdiu sa nachádzalo 5 pacientov s cirhózou a 4 boli v skupine s Victrelisom.

† Miera relapsu HCV bola vypočítaná ako podiel pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby (EOT) a pacientov s detegovateľnou HCV-RNA na konci sledovania (EOF) medzi pacientov, u ktorých boli údaje na EOT nedetegovateľné a ktorí nechýbali na konci sledovania EOF.

‡ SVR: definovaná ako nedetegovateľná<sup>1</sup> HCV-RNA v plazme v 24. týždni sledovania. Posledná dostupná hodnota v období v alebo po 24. týždni sledovania. Ak táto hodnota nebola dostupná, použila sa hodnota v 12. týždni sledovania.

Pacienti, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala: pacienti s čiaťnou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu interferénom a ribavirínom a pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe interferénom a ribavirínom

RESPOND-2 (P05101) bola randomizovaná, dvojite zaslepená štúdia s paralelnými skupinami porovnávajúca dva terapeutické režimy, Victrelis 800 mg perorálne trikrát denne v kombinácii s PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/týždeň subkutánne a ribavirín dávkováný podľa hmotnosti (600 – 1 400 mg perorálne rozdelené na dvakrát denne) so samotným PR u dospelých pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C HCV genotypu 1 s preukázanou odpoveďou na interferón (definovaná ako zníženie vírusovej záťaže HCV-RNA  $\geq 2\text{-log}_{10}$  v 12. týždni alebo nedetegovateľná HCV-RNA pri ukončení predchádzajúcej liečby s následne detegovateľnou HCV-RNA v plazme v anamnéze) a u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba peginterferénom alfa a ribavirínom. Pacienti s nulovou odpoveďou (definovaná ako zníženie vírusovej záťaže HCV-RNA  $< 2\text{-log}_{10}$  v 12. týždni predchádzajúcej liečby) boli vyradení. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:2:2 a rozdelení podľa odpovede na ich predchádzajúci kvalifikačný režim (s relapsom vs. s čiastočnou odpoveďou na liečbu) a podľa podtypu HCV (1a vs. 1b) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- Peginterferón alfa-2b + ribavirín počas 48 týždňov (PR48).
- Peginterferón alfa-2b + ribavirín počas 4 týždňov, po ktorých nasledovala liečba s Victrelisom 800 mg trikrát denne + peginterferénom alfa-2b + ribavirínom počas 32 týždňov. Pacienti potom pokračovali rôznymi liečebnými režimami podľa odporúčaní pre liečbu na základe odpovede na liečbu v 8. týždni (Victrelis-RGT). U všetkých pacientov v tejto liečebnej skupine bola liečba Victrelisom obmedzená na 32 týždňov.
  - Pacienti s nedetegovateľnou HCV-RNA v 8. (pacienti so skorou odpoveďou) a 12. týždni liečby ukončili terapiu pri návšteve v 36. týždni liečby.
  - Pacienti s detegovateľnou HCV-RNA v 8. týždni liečby a následne nedetegovateľnou v 12. týždni (pacienti s neskorou odpoveďou), boli pri návšteve v 36. týždni zaslepeno preradení na placebo a pokračovali v liečbe peginterferénom alfa-2b + ribavirínom ďalších 12 týždňov v celkovej dĺžke liečby 48 týždňov.
- Peginterferón alfa-2b + ribavirín počas 4 týždňov, po ktorých nasledovala liečba s Victrelisom 800 mg trikrát denne + peginterferénom alfa-2b + ribavirínom počas 44 týždňov (Victrelis-PR48).

<sup>1</sup> V klinických skúšaniach bola HCV-RNA v plazme meraná testom Roche COBAS Taqman s limitom pre detekciu 9,3 IU/ml a limitom pre kvantifikáciu 25 IU/ml.

U všetkých pacientov s detegovateľnou HCV-RNA v plazme v 12. týždni liečby sa liečba ukončila. Trvalá virologická odpoveď (SVR) na liečbu bola definovaná ako nedetegovateľná<sup>1</sup> HCV-RNA v plazme v 24. týždni sledovania.

Pridanie Victrelisu k liečbe peginterferónom alfa-2b a ribavirínom signifikantne zvýšilo mieru SVR v porovnaní s liečbou so samotným peginterferónom alfa-2b a ribavirínom (59 % až 66 % v skupinách s Victrelisom vs. 21 % v kontrolnej skupine s PR48) u randomizovaných pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku ktoréhokoľvek skúšaného lieku (celková analyzovaná populácia) a znížilo dĺžku liečby na 36 týždňov u mnohých pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala (pozri tabuľku 7). Sekundárna analýza pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku Victrelisu alebo placebo po štvortýždňovej úvodnej liečbe peginterferónom alfa-2b a ribavirínom (pacienti s upraveným zámerom liečby), preukázala miery SVR 61 % až 67 % v skupinách s Victrelisom v porovnaní s 22 % v kontrolnej skupine s PR48.

Dosiahnutie SVR bolo spojené s odpoveďou pacienta na liečbu peginterferónom alfa-2b a ribavirínom, či už definované klasifikáciou odpovede na predchádzajúcu liečbu alebo znížením HCV-RNA v 4. týždni liečby (pozri tabuľku 7). Odpoveď v 4. týždni liečby bola silnejším prediktorom SVR v porovnaní s odpoveďou na predchádzajúcu liečbu a umožnila stanovenie odpovede pacienta na liečbu interferónom.

**Tabuľka 7**

**Trvalá virologická odpoveď (SVR)\*, ukončenie liečby (EOT) a miery relapsu\*\* u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba**

			<b>Victrelis- RGT (N = 162)</b>	<b>Victrelis- PR48 (N = 161)</b>	<b>PR48 (N = 80)</b>
<b>Všetci pacienti<sup>§</sup></b>		SVR <sup>**</sup> %, (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21(17/80)
		IS 95%	(51,5; 66,2)	(59,2; 73,8)	(12,3; 30,2)
		EOT %, (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31(25/80)
		IS 95%	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
		IS 95%	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)
<b>Odpoveď na predchádzajúcu liečbu</b>	<b>Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou<sup>***</sup></b>	SVR <sup>**</sup> %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	<b>Pacienti s predchádzajúcim relapsom<sup>†</sup></b>	SVR <sup>**</sup> %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

<sup>1</sup> V klinických skúšaníach bola HCV-RNA v plazme meraná testom Roche COBAS Taqman s limitom pre detekciu 9,3 IU/ml a limitom pre kvantifikáciu 25 IU/ml.

			<b>Victrelis- RGT (N = 162)</b>	<b>Victrelis- PR48 (N = 161)</b>	<b>PR48 (N = 80)</b>
<b>Odpoveď v úvodnom období<sup>†</sup> (zníženie vírusovej záťaže)</b>	<b>Pokles &lt; 1-log<sub>10</sub></b>	SVR <sup>‡‡</sup> %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	<b>Pokles ≥ 1-log<sub>10</sub></b>	SVR <sup>‡‡</sup> %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37(25/67)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

- \* Celková analyzovaná populácia (FAS) pozostávala zo všetkých randomizovaných pacientov (N = 403), ktorí dostali aspoň jednu dávku ktoréhokoľvek skúšaného lieku (peginterferón alfa-2b, ribavirín alebo Victrelis). Priemerný vek randomizovaných pacientov bol 52,7 rokov. Distribúcia pacientov podľa rasy bola nasledujúca: 85 % pacienti bielej pleti, 12 % pacienti čiernej pleti, 1 % ázijská rasa, < 1 % pacienti zmiešaného pôvodu, < 1 % domorodci Havajských ostrovov alebo iných ostrovov v Pacifiku. Rozdelenie pacientov podľa pohlavia bolo 67 % mužov a 33 % žien.
- \*\* Miera relapsu bola podielom pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby (EOT) a detegovateľnou HCV-RNA na konci sledovania (EOF) spomedzi pacientov, u ktorých boli údaje na EOT nedetegovateľné a ktorí nechýbali na konci sledovania (EOF).
- \*\*\* Pacient s čiastočnou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu = pacient, ktorý nedosiahol SVR po aspoň 12 týždňoch predchádzajúcej liečby peginterferónom alfa-2b a ribavirínom, ale preukázalo sa u neho zníženie HCV-RNA  $\geq 2\text{-log}_{10}$  v 12. týždni a na konci liečby (EOT) mal detegovateľnú HCV-RNA.
- † Pacient s predchádzajúcim relapsom = pacient, ktorý nedosiahol SVR po aspoň 12 týždňoch predchádzajúcej liečby peginterferónom alfa-2b a ribavirínom, ale na konci liečby mal nedetegovateľnú HCV-RNA.
- ‡ U jedenástich pacientov nebola liečba zhodnotená v 4. týždni liečby (HCV-RNA) a títo pacienti neboli zahrnutí do výsledkov odpovede na úvodnú liečbu.
- ‡‡ SVR: definovaná ako nedetegovateľná<sup>1</sup> plazmatická HCV-RNA v 24. týždni sledovania. Ak boli po 24. týždni sledovania dostupné iné hodnoty HCV-RNA, použila sa posledná dostupná hodnota v období po 24. týždni sledovania. Ak v 24. týždni neboli takéto hodnoty dostupné, použila sa hodnota v 12. týždni sledovania. Mieru SVR podľa postupu „chýbajúca hodnota = zlyhanie“ boli 17/80 [21,3 %] pre PR48, 94/162 [58,0 %] pre Victrelis-RGT, 106/161 [65,8 %] pre Victrelis-PR48.
- § Počet pacientov s cirhózou bol obmedzený (kde 39 pacientov z celkovo 49 pacientov bolo liečených Victrelisom).

#### Trvalá virologická odpoveď (SVR) u pacientov dostávajúcich rovnakú liečbu do 36. týždňa liečby

Tabuľka 8 uvádza trvalú virologickú odpoveď v liečebnej skupine u pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala a boli pacientmi so skorou odpoveďou a s neskorou odpoveďou a ktorí dostávali rovnakú liečbu do 36. týždňa liečby.

<sup>1</sup> V klinických skúšaníach bola HCV-RNA v plazme meraná testom Roche COBAS Taqman s limitom pre detekciu 9,3 IU/ml a limitom pre kvantifikáciu 25 IU/ml.

Tabuľka 8

Trvalá virologická odpoveď (SVR), ukončenia liečby (EOT) a miery relapsu u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba (pacienti so skorou a neskorou odpoveďou)

	<b>Victrelis-RGT</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Bodový odhad rozdielu (Victrelis-RGT mínus Victrelis-PR48) [IS 95 %]</b>
<b>Pacienti so skorou odpoveďou (N = 144)</b>			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,3]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	
Relaps %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	
<b>Pacienti s neskorou odpoveďou (N = 75)</b>			
SVR %, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relaps %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Vzhľadom na obmedzenia údajov sa pri liečbe už liečených pacientov – pacientov so skorou odpoveďou ako konzervatívne opatrenie odporúča predĺžiť dĺžku trvania liečby tromi liečivami na 48 týždňov v porovnaní so skúšanou celkovou 36-týždňovou dĺžkou trvania liečby (skúšaná RGT), s 12-týždňovou konsolidačnou fázou s peginterferénom a ribavirínom po ukončení liečby s tromi liečivami v 36. týždni.

Štúdia s peginterferénom alfa-2a v liečbe už liečených pacientov poskytla konzistentné výsledky v porovnaní so štúdiou P05101 (pozri časť 4.4).

Pacienti, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala, pacienti s nulovou a čiastočnou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu interferénom a ribavirínom a pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe interferénom a ribavirínom

PROVIDE (P05514) bola otvorená štúdia s jednou liečebnou skupinou s Victrelisom 800 mg perorálne trikrát denne v kombinácii s PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/týždeň subkutánne a ribavirín dávkovaný podľa hmotnosti (600 – 1 400 mg) perorálne rozdelené na dvakrát denne] u dospelých pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C (HCV) genotypu 1, ktorí v kontrolných skupinách s PR v predchádzajúcich štúdiách fázy 2 a 3 kombinovanej liečby s Victrelisom nedosiahli SVR. Pacienti, ktorí boli zahrnutí do štúdie PROVIDE do 2 týždňov po poslednej dávke PR v základnej štúdiu, dostávali Victrelis 800 mg trikrát denne + PR počas 44 týždňov. Pacienti, ktorých nebolo možné zahrnúť do tejto štúdie do 2 týždňov, dostávali počas 4 týždňov PR a následne Victrelis 800 mg trikrát denne + PR počas 44 týždňov.

Z pacientov malo 62 % (104/168) HCV genotypu 1a a 38 % (63/168) HCV genotypu 1b. Desať percent z pacientov (17/167) malo cirhózu vrátane 3 (6 %) pacientov s nulovou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu, 2 (7 %) pacientov s čiastočnou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu a 12 (14 %) pacientov s relapsom po predchádzajúcej liečbe.

Miery SVR u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku ktoréhokoľvek skúšaného lieku (populácia podľa liečebného zámeru) sú uvedené v tabuľke 9. Miery SVR u tých, ktorí dostali aspoň jednu dávku Victrelisu (t.j. vyradení pacienti, ktorí ukončili liečbu počas úvodného obdobia PR) sú 41 % u pacientov s nulovou odpoveďou, 67 % u pacientov s čiastočnou odpoveďou a 96 % u pacientov s relapsom.

Tabuľka 9

Trvalá virologická odpoveď (SVR)\*, ukončenie liečby (EOT) a miery relapsu\*\* u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba

	Pacienti s nulovou odpoveďou*** v základnej štúdii (52)	Pacienti s čiastočnou odpoveďou**** v základnej štúdii (85)	Pacienti s relapsom† v základnej štúdii (29)	Všetci (168)
SVR§ % (n/N)	38 % (20/52)	67 % (57/85)	93 % (27/29)	63 % (106/168)
EOT % (n/N)	44 % (23/52)	82 % (70/85)	97 % (28/29)	73 % (123/168)
Relaps** % (n/N)	13 % (3/23)	15 % (10/67)	0 % (0/27)	11 % (13/119)

\* Populácia podľa liečebného zámeru (ITT) pozostávala zo všetkých pacientov (N=168), ktorí dostali aspoň jednu dávku ktoréhokoľvek skúšaného lieku (peginterferón alfa-2b, ribavirín, alebo Victrelis). Rozdelenie pacientov podľa rasy bolo nasledujúce: 84 % pacienti bielej pleti, 13 % pacienti čiernej pleti, 2 % pacienti ázijskej rasy a 1 % pacienti ostatných rás. Rozdelenie pacientov podľa pohlavia bolo 67 % mužov a 33 % žien.

\*\* Miera relapsu bola vypočítaná ako podiel pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby (EOT) a pacientov s detegovateľnou HCV-RNA na konci sledovania (end of follow-up, EOF) spomedzi pacientov, u ktorých boli údaje na EOT nedetegovateľné a ktorí nechýbali na EOF.

\*\*\* Pacient s nulovou odpoveďou: pacient, ktorý mal do 12. týždňa liečby peginterferónom alfa-2b a ribavirínom pokles HCV-RNA menej ako  $2\text{-log}_{10}$ .

\*\*\*\* Pacient s čiastočnou odpoveďou: pacient, ktorý nedosiahol SVR po aspoň 12 týždňoch predchádzajúcej liečby peginterferónom alfa-2b a ribavirínom, ale preukázalo sa u neho zníženie HCV-RNA  $\geq 2\text{-log}_{10}$  v 12. týždni a na konci liečby (EOT) mal detegovateľnú HCV-RNA.

† Pacient s relapsom: pacient, ktorý nedosiahol SVR po aspoň 12 týždňoch predchádzajúcej liečby peginterferónom alfa-2b a ribavirínom, ale na konci liečby mal nedetegovateľnú HCV-RNA.

§ SVR: definovaná ako nedetegovateľná<sup>1</sup> plazmatická HCV-RNA v 24. týždni sledovania. Ak boli po 24. týždni sledovania dostupné iné hodnoty HCV-RNA, použila sa posledná dostupná hodnota v období po 24. týždni sledovania. Ak v alebo po 24. týždni neboli takéto hodnoty dostupné, použila sa hodnota v 12. týždni sledovania.

#### Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti

3-ročná štúdia po ukončení liečby u pacientov, ktorí dosiahli SVR s režimom liečby založenom na Victrelise, preukázala že > 99 % (693/696) pacientov si udržalo svoju SVR (bez relapsu) počas dostupného obdobia sledovania (medián trvania 3,4 rokov).

#### Exploratórna farmakogenomická analýza IL28B v štúdiách fázy 3 Victrelisu

Genetický variant v blízkosti génu kódujúceho interferón lambda 3 (*IL28B* rs12979860, zámena C za T) je silný prediktor odpovede na peginterferón alfa-2b/ribavirín. *IL28B* rs12979860 sa vyskytoval v genotype u 653 z 1 048 (62 %) pacientov v štúdii SPRINT-2 (predtým neliečených) a u 259 z 394 (66 %) pacientov v štúdii RESPOND-2 (u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala) [popis klinických štúdií, pozri časť 5.1]. Na výsledky tejto retrospektívnej analýzy podskupiny treba hľadiť s opatrnosťou z dôvodu malej veľkosti vzorky a možných rozdielov populácie v podštúdií v porovnaní s celkovou populáciou v štúdii.

Miera pridanej hodnoty Victrelisu oproti liečbe dvoma liečivami u pacientov s C/C bude závisieť od pravdepodobnosti dosiahnutia SVR pri liečbe len dvoma liečivami. U pacientov s C/C dostávajúcich liečbu tromi liečivami malo nedetegovateľnú HCV-RNA do 8. týždňa liečby a vhodných na kratšie

<sup>1</sup> V klinických skúšaníach bola HCV-RNA v plazme meraná testom Roche COBAS Taqman s limitom pre detekciu 9,3 IU/ml a limitom pre kvantifikáciu 25 IU/ml.

trvanie liečby bolo 89 % novoliečených pacientov v porovnaní s 52 % u novoliečených pacientov s variantom iným ako C/C.

**Tabuľka 10**  
**Miery trvalej virologickej odpovede (SVR) podľa genotypu *IL28B* rs12979860**

Klinická štúdia	Genotyp <i>IL28B</i> rs12979860	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
<b>SPRINT-2</b> (predtým neliečení pacienti)	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)
<b>RESPOND-2</b> (pacienti, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

\* Popis jednotlivých liečebných skupín v klinickej štúdii, pozri časť 5.1.

V súčasnosti sa skúma, či by skorá odpoveď na virologickú liečbu a/alebo genotyp *IL28B* mohli spoľahlivo identifikovať tých pacientov, u ktorých je nepravdepodobné, že iné pridanie bocepreviru k liečbe dvoma liečivami prinesie signifikantný úžitok (vyššie miery SVR alebo krátka dĺžka trvania liečebného režimu).

Použitie zníženia dávky ribavirínu oproti erytropoetínu v liečbe anémie u predtým neliečených pacientov

U 687 pacientov vrátane 60 pacientov s cirhózou s predtým neliečenou infekciou CHC genotypu 1, u ktorých sa objavila anémia počas liečby Victrelisom 1 800 mg perorálne trikrát denne v kombinácii s PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/týždeň subkutánne a ribavirín na základe telesnej hmotnosti (600 – 1 400 mg dvakrát denne) perorálne rozdelený dvakrát denne], sa na porovnanie dvoch stratégií v liečbe anémie (použitie erytropoetínu oproti zníženiu dávky ribavirínu) vykonala randomizovaná otvorená štúdia (P06086) s paralelnými skupinami.

Ak sérové koncentrácie hemoglobínu naďalej klesali na ≤ 8,5 g/dl, pacienti mohli byť liečení doplnkovými liečbami anémie vrátane pridania erytropoetínu alebo znížením dávky ribavirínu.

Miery SVR u pacientov randomizovaných na užívanie režimu so znížením dávky ribavirínu a pacientov randomizovaných na používanie erytropoetínu boli porovnateľné.

**Tabuľka 11**  
**Miery trvalej virologickej odpovede (SVR)\* a relapsu† pri užívaní režimu so znížením dávky ribavirínu oproti erytropoetínu v liečbe anémie u predtým neliečených pacientov**

	Pacienti randomizovaní na užívanie režimu so znížením dávky ribavirínu (N = 249)	Pacienti randomizovaní na používanie erytropoetínu (N = 251)
SVR‡ % (n/N)	71,5 % (178/249)	70,9 % (178/251)
Relaps % (n/N)	9,7 % (19/196)	9,6 % (19/197)

\* Celková analyzovaná populácia (FAS) pozostávala zo všetkých pacientov, u ktorých sa objavila anémia (hladina sérového hemoglobínu približne ≤ 10 g/dl počas obdobia liečby) a ktorí boli randomizovaní buď na užívanie režimu so znížením dávky ribavirínu alebo na používanie erytropoetínu (N = 500). Priemerný vek randomizovaných pacientov bol 49 rokov. Rozdelenie pacientov podľa rasy bolo nasledujúce: 77 % pacienti bielej pleti, 19 % pacienti čiernej pleti a 4 % pacienti ostatných rás. Rozdelenie pacientov podľa pohlavia bolo 37 % mužov a 63 % žien.



- † Miera relapsu bola podielom pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby (EOT) a detegovateľnou HCV-RNA na konci sledovania (EOF) spomedzi pacientov, u ktorých boli údaje na EOT nedetegovateľné a ktorí nechýbali na EOF.
- ‡ SVR: definovaná ako nedetegovateľná<sup>1</sup> plazmatická HCV-RNA v 24. týždni sledovania. Ak boli po 24. týždni sledovania dostupné iné hodnoty HCV-RNA, použila sa posledná dostupná hodnota v období po 24. týždni sledovania. Ak v alebo po 24. týždni neboli takéto hodnoty dostupné, použila sa hodnota z 12. týždňa sledovania. Miery SVR podľa postupu „chýbajúca hodnota = zlyhanie“ boli podobné s tými v tabuľke: 69,9 % (174/249) pre pacientov randomizovaných na užívanie režimu so znížením dávky ribavirínu; 68,5 % (172/251) pre pacientov randomizovaných na používanie erytropoetínu.

Pacientov, u ktorých manažment anémie pozostával z  $\geq 5$  krokov znižovania dávky ribavirínu, bolo 77. U väčšiny z týchto pacientov ( $n = 54$ ) bola najnižšia dávka ribavirínu užívaná počas minimálne 14 dní  $\geq 600$  mg/deň. Obmedzený počet pacientov ( $n = 12$ ) dostával  $\leq 200$  mg/deň ribavirínu počas minimálne 14 dní.

Miera vysadenia liečby z dôvodu anémie bola 2 % (5/249) u pacientov randomizovaných na užívanie režimu so znížením dávky ribavirínu a 2 % (6/251) u pacientov randomizovaných na používanie erytropoetínu. Miera transfúzie bola 4 % (10/249) u pacientov randomizovaných na užívanie režimu so znížením dávky ribavirínu a 2 % (5/251) u pacientov randomizovaných na používanie erytropoetínu.

Používanie liečiv stimulujúcich erytropoézu bolo spojené so zvýšeným rizikom vzniku tromboembolických príhod zahŕňajúcich pľúcnu embóliu, akútny infarkt myokardu, cerebrovaskulárnu príhodu a hlbokú žilovú trombózu.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Victrelisom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou vírusovou hepatítidou C (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Boceprevir bol absorbovaný po perorálnom podaní s mediánom  $T_{max}$  2 hodiny. AUC,  $C_{max}$  a  $C_{min}$  v rovnovážnom stave sa zvýšili o menej ako úmerne dávke a individuálne expozície sa značne prekrývali pri 800 mg a 1 200 mg, čo poukazuje na zníženú absorpciu pri vyšších dávkach. Akumulácia je minimálna a farmakokinetický rovnovážny stav sa dosiahne približne po 1 dni pri dávkovaní trikrát denne.

U zdravých pacientov, ktorí dostávali samotných 800 mg trikrát denne, bola expozícia lieku bocepreviru charakterizovaná s AUC ( $\tau$ ) 6 147 ng.h/ml,  $C_{max}$  1 913 ng/ml a  $C_{min}$  90 ng/ml. Farmakokinetické výsledky boli podobné medzi zdravými pacientmi a pacientmi infikovanými HCV.

Abolútna biologická dostupnosť Victrelisu sa neskúmala.

### Účinky jedla na perorálnu absorpciu

Victrelis sa má podávať s jedlom. Jedlo zvyšovalo expozíciu bocepreviru až o 60 % pri dávke 800 mg trikrát denne, keď sa podal s jedlom oproti podávaniu nalačno. Biologická dostupnosť bocepreviru nezávisí od druhu jedla (napr. s vysokým obsahom tuku vs. s nízkym obsahom tuku) alebo či sa užíva 5 minút pred jedlom, počas jedla alebo okamžite po jedle.

<sup>1</sup> V klinických skúšaníach bola HCV-RNA v plazme meraná testom Roche COBAS Taqman s limitom pre detekciu 9,3 IU/ml a limitom pre kvantifikáciu 25 IU/ml.

## Distribúcia

Boceprevir má priemerný zdanlivý distribučný objem (Vd/F) v rovnovážnom stave približne 772 l. Väzba na plazmatické proteíny u ľudí je približne 75 % po jednorazovej dávke Victrelisu 800 mg. Boceprevir sa podáva ako približne rovnaká zmes dvoch diastereoizomérov, ktoré v plazme rýchle interkonvertujú. V rovnovážnom stave je pomer expozície dvom diastereoizomérom približne 2:1, pričom prevládajúci diastereoizomér je farmakologicky účinný.

## Biotransformácia

Štúdie *in vitro* naznačujú, že boceprevir primárne podlieha metabolizmu prostredníctvom cesty sprostredkovej aldoketoreduktázou (AKR) na metabolity s redukovanou keto skupinou, ktoré sú neaktívne voči HCV. Po jednorazovej perorálnej dávke 800 mg <sup>14</sup>C-značeného bocepreviru najviac zastúpenými cirkulujúcimi metabolitmi bola diastereoizomerická zmes metabolitov s redukovanou keto skupinou s priemernou expozíciou približne 4-násobne väčšou ako expozícia bocepreviru. Boceprevir tiež podlieha v menšom rozsahu oxidatívne metabolizmu sprostredkovanému CYP3A4/5.

## Eliminácia

Boceprevir sa eliminuje s priemerným plazmatickým polčasom (t<sub>1/2</sub>) približne 3,4 hodiny. Boceprevir má priemerný celkový telesný klírens (CL/F) približne 161 l/h. Po jednorazovej perorálnej dávke 800 mg <sup>14</sup>C-značeného bocepreviru bolo približne 79 % dávky vylúčených stolicou a 9 % močom, pričom približne 8 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo ako boceprevir stolicou a 3 % močom. Údaje naznačujú, že boceprevir sa vylučuje primárne pečeňou.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Porucha funkcie pečene*

V štúdií pacientov s rôznymi stupňami stabilnej chronickej poruchy funkcie pečene (ľahkej, stredne ťažkej a ťažkej) sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Ďalšie informácie o použití Victrelisu u pacientov s pokročilým ochorením pečene, pozri časť 4.4.

### *Porucha funkcie obličiek*

Medzi pacientmi s konečným štádiom renálneho ochorenia (end-stage renal disease, ESRD) a zdravými pacientmi sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch. Boceprevir sa neodstraňuje dialýzou. U týchto pacientov a u pacientov s ktorýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### *Pohlavie*

V štúdiách fázy III sa u dospelých pacientov nepozorovali žiadne farmakokinetické rozdiely súvisiace s pohlavím.

### *Rasa*

Farmakokinetická analýza populácie s Victrelisom preukázala, že rasa nemá žiaden zjavný účinok na expozíciu.

### *Vek*

Farmakokinetická analýza populácie s Victrelisom preukázala, že vek nemá žiaden zjavný účinok na expozíciu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V *in vitro* štúdií na Purkyněho vláknach u psa, boceprevir predĺžil trvanie akčného potenciálu s inverznou frekvenčnou závislosťou; klinický význam zostáva nejasný.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov spôsobil boceprevir degeneráciu semenníkov pri systémových expozíciách nižších, ako sú systémové expozície u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach pre ľudí. Toto sa nepozorovalo u myši a opíc.

Boceprevir nebol genotoxický *in vitro* alebo *in vivo* v sérii testov na mutagenitu u baktérií, na lymfocytoch periférnej krvi u ľudí a na mikronukleuse u myši.

V 2-ročných štúdiách karcinogenity sa karcinogenita nepozorovala, avšak u myši bola zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov, ktorá nebola štatisticky významná, pri systémových expozíciách 5,7-násobne vyšších, ako sú systémové expozície u ľudí pri odporúčanej terapeutickú dávke. U potkanov sa nepozorovali žiadne karcinómy alebo adenómy. Vznik hepatocelulárnych nádorov sa pripisuje indukciu enzýmov, a preto sa na ľudí nevzťahuje.

Preukázalo sa, že boceprevir/produkt vzniknutý z liečiva prestupuje do mlieka u potkanov. Expozícia bocepreviru u dojčených detí sa u ľudí odhaduje na menej ako 1 % dávky.

U potkanov vyvolal boceprevir reverzibilné účinky na fertilitu a skorý embryonálny vývoj u samíc potkanov pri expozíciách 1,2-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej terapeutickú dávke. U samcov potkana sa tiež pozoroval pokles fertility, najpravdepodobnejšie ako dôsledok degenerácie semenníkov (degenerácia semenníkov sa nepozorovala u myši a opíc). U myši aj u králikov sa preukázalo, že boceprevir nemá pri dávkach toxických pre matku embryotický a teratogénny potenciál.

Údaje získané u mláďat potkanov naznačujú, že farmakokinetický profil bocepreviru sa môže odlišovať od profilu u dospelých potkanov, pravdepodobne kvôli neprítomnosti niektorých metabolických dráh. K dispozícii nie sú údaje o expozícii v pediatrickej populácii (pozri časť 4.2).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Kapsula obsahuje:

nátriumlaurylsulfát  
mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
predželatínovaný škrob  
magnéziumstearát

#### Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

#### Červený tlačiarenský atrament obsahuje:

šlak  
červený oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

#### Uchovávanie lekárnikom

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

#### Uchovávanie pacientom

- Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C) do uplynutia času použiteľnosti.  
ALEBO
- Uchovávajú mimo chladničky pri teplote neprevyšujúcej 30 °C do uplynutia času použiteľnosti, nie dlhšie ako 3 mesiace. Po uplynutí tejto doby sa má liek zlikvidovať.  
Uchovávajú v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný polychlórtřifluóretylénový/PVC/hliníkový blister obsahujúci 4 tvrdé kapsuly v jednej blistrovej komôrke. Každá blistrová komôrka je uzatvorená tepelne nanesenou odlepovacou fóliou; jeden blister obsahuje 3 komôrky.

Veľkosti balenia: škatuľa s 84 tvrdými kapsulami a multibalenie obsahujúce 336 (4 škatule po 84) tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. júl 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. február 2016

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonáva požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, že všetci lekári, ktorí majú skúsenosti s predpisovaním alebo používaním Victrelisu dostanú pri uvedení lieku na trh edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov obsahujúci nasledovné:

- edukačný materiál pre lekára (EML),
- súhrn charakteristických vlastností lieku (plné znenie),
- písomnú informáciu pre používateľa.

EML má obsahovať nasledujúce kľúčové body:

- Podrobné informácie o riziku hematologických porúch (najmä anémia) spojenom s Victrelisom pozostávajúce zo skutočného popisu hematologických porúch z hľadiska frekvencie a času do vzniku a súvisiacich klinických príznakov.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa s blue boxom

### 1. NÁZOV LIEKU

Victrelis 200 mg tvrdé kapsuly  
boceprevir

### 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg bocepreviru.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.  
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 336 (4 balenia po 84) tvrdých kapsúl  
84 tvrdých kapsúl

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA



Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.  
Nepretláčajte cez vlákno.  
Užívajte s jedlom.  
Užívajte 3-krát denne; ráno, popoludní a večer.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****Uchovávanie lekárnikom**

Uchovávať v chladničke.

**Uchovávanie pacientom**

- Uchovávať v chladničke do uplynutia času použiteľnosti.

ALEBO

- Uchovávať mimo chladničky pri teplote neprevyšujúcej 30 °C do uplynutia času použiteľnosti, nie dlhšie ako 3 mesiace.

Uchovávať v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/704/001 36 tvrdých kapsúl  
EU/1/11/704/002 84 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vitreliis

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Vnútorňa škatuľa bez blue boxu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Victrelis 200 mg tvrdé kapsuly  
boceprevir

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg bocepreviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež laktózu.  
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

84 tvrdých kapsúl. Súčasť multibalenia, nemôže sa vyčlaviť samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**



Vnútorne použitie.  
Nepretláčajte cez blšte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

- Uchovávajúce v chladničke do uplynutia času použiteľnosti.  
ALEBO
- Uchovávajúce mimo chladničky pri teplote neprevyšujúcej 30 °C do uplynutia času použiteľnosti, nie dlhšie ako 3 mesiace.

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/704/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vicorens

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Vitreolis 200 mg tvrdé kapsuly  
boceprevir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



Tu otvorte

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POŽIVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



## Písomná informácia pre používateľa

### Victrelis 200 mg tvrdé kapsuly Boceprevir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Victrelis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Victrelis
3. Ako užívať Victrelis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Victrelis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Victrelis a na čo sa používa

##### Čo je Victrelis

Victrelis obsahuje liečivo boceprevir, ktoré pomáha bojovať proti infekcii vírusom hepatitídy C tým, že zastavuje množenie vírusu. Victrelis sa musí vždy užívať spolu s dvoma ďalšími liečivami. Tieto liečivá sa nazývajú peginterferón alfa a ribavirín. Victrelis sa nesmie užívať samostatne.

##### Na čo sa Victrelis používa

Victrelis sa v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom používa u dospelých na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (nazývanej tiež infekcia HCV).

Victrelis sa môže používať u dospelých, ktorí neboli predtým liečení na infekciu HCV alebo ktorí predtým užívali lieky nazývané „interferóny“ a „pegylované interferóny“.

##### Ako Victrelis účinkuje

Victrelis potláča priamu replikáciu vírusu a týmto spôsobom prispieva k znižovaniu množstva vírusu hepatitídy C vo vašom tele.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Victrelis

##### Neužívajte Victrelis v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom, ak:

- ste **alergický** na boceprevir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste **tehotná**,
- máte ochorenie nazývané „autoimunitná hepatitída“,
- užívate bepridil, pimozid, lurazidon, midazolam užívaný ústami, triazolam užívaný ústami, simvastatín, lovastatín, alfuzosín, silodosín, liečivá zo skupiny námeľových alkaloidov (ako sú dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín alebo metylergometrín), lumefantrín, halofantrín, kvetiapín alebo inhibítory tyrozínkinázy.

Neužívajte Victrelis, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste ničím istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete Victrelis.

Pripomienka: Predtým ako začnete užívať Victrelis, prečítajte si tiež časť „Neužívajte“ v písomných informáciách pre používateľa peginterferónu alfa a ribavirínu.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať svoj liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik ak:

- ste niekedy mali ochorenie krvi, ako je **anémia** (keď máte málo zdravých červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík vo vašom tele),
- ste niekedy mali ochorenie krvi, ako je neutropénia (nedostatok určitého typu bielych krviniek). Neutropénia ovplyvňuje schopnosť organizmu bojovať proti infekciám,
- ste niekedy mali ochorenie krvi, ako je pancytopénia (kombinácia nízkeho počtu krvných doštičiek a červených a bielych krviniek),
- máte v súčasnosti alebo ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať,
- máte zlyhanie pečene,
- okrem infekcie hepatitídy C máte iné ochorenie **pečene**,
- máte **HIV** (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) alebo ste niekedy mali akékoľvek iné ochorenie imunitného systému,
- ste príjemca transplantovaného orgánu,
- máte hepatitídu C iného genotypu ako genotyp 1,
- ste pacient, u ktorého predchádzajúca liečba inhibítorom HCV proteázy zlyhala,
- vy alebo niekto z vašej rodiny má nepravidelný rytmus srdca, najmä stav nazývaný „predĺženie QT intervalu“,
- máte nízku hladinu draslíka v krvi (hypokaliémia).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste ničím istý), porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Victrelis.

Počas užívania Victrelisu v kombinácii s ribavirínom a peginterferónom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie. Pre viac informácií pozri „Možné vedľajšie účinky“.

### Vyšetrenia

Váš lekár vám bude robiť pravidelné vyšetrenia krvi. Tieto vyšetrenia krvi sa robia z viacerých dôvodov:

- aby váš lekár vedel, či u vás liečba účinkuje,
- aby pomohli vášmu lekárovi rozhodnúť sa, ako dlho sa budete Victrelisom liečiť,
- aby sa sledovali vedľajšie účinky.

### Iné lieky a Victrelis

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Toto zahŕňa aj lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinné prípravky.

Victrelis hlavne neužívajte, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:

- alfuzosín a silodozín – používajú sa na liečbu príznakov zväčšenej prostaty,
- bepridil – používa sa pri problémoch so srdcom,
- pimozid alebo lurazidon – používa sa pri psychických problémoch,
- midazolam užívaný ústami alebo triazolam užívaný ústami – liečivá s tlmiacim účinkom na centrálny nervový systém podávané ústami,
- statíny (na liečbu zvýšenej hladiny cholesterolu) – simvastatín alebo lovastatín,
- liečivá zo skupiny námeľových alkaloidov, ako sú dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín alebo metylergometrín – používajú sa pri migréne a histamínových bolestiach hlavy (cluster headache),
- lumefantrín a halofantrín – liečivá proti malárii,
- kvetiapín – používa sa na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy,
- inhibítory tyrozínkinázy – liečivá proti rakovine.

Ak užívate ktorékoľvek z vyššie uvedených liečiv, Victrelis neužívajte. Ak si nie ste ničím istý, predtým ako začnete užívať Victrelis, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Svojho lekára alebo lekárnika tiež informujte, ak užívate ktorýkoľvek liek z nasledujúcich:

- lieky na zabránenie otehotneniu – drospirenón,
- liečivá indukujúce CYP3A4 (ako sú antibiotiká – rifampicín a antiepileptiká – karbamazepín, fenobarbital, fenytoín),
- liečivá proti arytmií – amiodarón, chinidín,
- antimikrobiálne liečivo – pentamidín,
- niektoré neuroleptiká,
- liečivá proti hubovým infekciám – ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol,
- nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy HIV – efavirenz, etravirín,
- inhibitory HIV proteázy – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir,
- liečivá na upokojenie podávané vnútrožilovo – benzodiazepíny (napr. alprazolam, midazolam, triazolam),
- liečivá na potlačenie imunitného systému – takrolimus, sirolimus, cyklosporín
- vybrané statíny (na liečbu zvýšenej hladiny cholesterolu) – atorvastatín alebo pravastatín,
- metadón,
- hormonálnu substitučnú liečbu – lieky na báze estrogénu,
- liečivá používané na zníženie krvného tlaku – blokátory vápnikového kanála (napr. amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, nizoldipín, verapamil),
- liečivá používané na liečbu príznakov zväčšenej prostaty – tadalafil a tamsulozín,
- warfarín a iné podobné liečivá nazývané antagonisty vitamínu K, ktoré sa používajú na riedenie krvi. Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu vyšetrení krvi, aby skontroloval zrážanie vašej krvi.

### Tehotenstvo a dojčenie

Vzhľadom na to, že sa Victrelis užíva s ribavirínom, musí sa zabrániť otehotneniu. Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa. Preto, ak existuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musíte vy a váš partner dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite **osobitné opatrenia**:

- ak ste **žena** v plodnom veku, ktorá užíva ribavirín: musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatiu. Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.
- ak ste **muž**, ktorý užíva ribavirín: nemajte pohlavný styk s tehotnou ženou bez **použitia prezervatívu**. Zníži to možnosť, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac počas liečby a počas 7 mesiacov po ukončení liečby. Vy alebo vaša partnerka musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatiu počas užívania ribavirínu a počas ďalších 7 mesiacov po ukončení liečby. Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Je možné, že sa boceprevir vylučuje do ľudského mlieka. Ak dojčíte, váš lekár vám odporučí, aby ste neušili dojčenie alebo vysadili Victrelis počas dojčenia.

Pripomenka: Predtým ako začnete užívať Victrelis, prečítajte si, prosím, tiež časť „Tehotenstvo a dojčenie“ v písomných informáciách pre používateľa peginterferónu alfa a ribavirínu.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Victrelis neovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje alebo stroje. Kombinácia Victrelisu, peginterferónu alfa a ribavirínu však u vás môže spôsobiť pocit únavy, slabosti a pocit točenia hlavy, zmeny krvného tlaku, zmätenosť alebo problémy s ostrým videním. Ak sa tak stane, neved'te vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Victrelis obsahuje laktózu**

Victrelis obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry alebo máte poruchu trávenia niektorých cukrov (máte neznášanosť niektorých cukrov), ako je lapónsky deficit laktázy alebo glukózo-galaktózová malabsorpcia, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **3. Ako užívať Victrelis**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Akú dávku užiť**

Odporúčaná dávka Victrelisu je 4 kapsuly trikrát denne (celkovo 12 kapsúl za deň). Kapsuly užíte ráno, popoludní a večer s jedlom alebo s malým občerstvením. Užívanie bez jedla môže u vás závažne znížiť pravdepodobnosť úspechu liečby.

#### **Ako užívať tento liek**

- Odlúpnite fóliu, aby ste sa dostali ku kapsule – kapsulu nepretláčajte cez blister, pretože pretlačenie kapsuly cez blister môže rozlomiť kapsulu.
- Tento liek užíte ústami.
- Tento liek sa má užívať s jedlom alebo s malým občerstvením.
- Victrelis sa vždy užíva v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom.
- Dĺžka podávania týchto liekov bude závisieť od vašej odpovede a liečebného plánu.

Pripomenka: Predtým ako začnete užívať Victrelis, prečítajte si, prosím, tiež časť „Možné vedľajšie účinky“ v písomných informáciách pre používateľa peginterferónu alfa a ribavirínu.

#### **Ak užijete viac Victrelisu, ako máte**

Ak užijete viac Victrelisu, ako máte, oznámte to svojmu lekárovi alebo okamžite choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť.

#### **Ak zabudnete užiť Victrelis**

- Ak zabudnete užiť dávku a do vašej ďalšej dávky ostávajú viac ako 2 hodiny, užíte vynechanú dávku s jedlom. Potom pokračujte v užívaní vašich kapsúl ako zvyčajne.
- Ak však ostávajú do vašej ďalšej dávky menej ako 2 hodiny, zabudnutú dávku preskočte.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako postupovať, poraďte sa so svojim lekárom.

#### **Ak prestanete užívať Victrelis**

Neprestaňte užívať Victrelis, pokiaľ vám tak nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, pretože vaša liečba nemusí účinkovať.

#### **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri tomto lieku sa môžu objaviť nasledujúce vedľajšie účinky:

**Prestaňte užívať Victrelis a okamžite navštívte lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov – môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:**

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, sipot, žihľavka, svrbenie, opuch tváre, očí, pier, jazyka alebo hrdla – sú to prejavy alergickej reakcie.

### Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

**Celkové:** bolesť hlavy; zimnica, horúčka; pocit na vracanie (nevoľnosť); príznaky podobné chrípke, pocit závratu, nedostatok energie; neschopnosť zaspať; slabá chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti; dýchavičnosť

**Ústa, nos alebo hrdlo:** kašeľ; sucho v ústach; zmenená chuť

**Koža a vlasy:** suchá koža, svrbenie, vyrážka; vypadávanie alebo rednutie vlasov

**Kĺby a svaly:** nezvyčajná slabosť; bolestivé, opuchnuté kĺby; bolesť svalov, ktorá nie je spôsobená cvičením

**Zalúdok a črevá:** hnačka; vracanie

**Psychické poruchy:** pocit úzkosti; pocit hlbokého smútku alebo bezcennosti (depresia); pocit podráždenosti, napätia a nepokoja

**Krv:** nízky počet červených krviniek (anémia), znížený počet červených krviniek – prejavy môžu zahŕňať pocit únavy, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri námahe; nízky počet neutrofilov (neutropénia), nízky počet bielych krviniek – prejavy môžu zahŕňať častejší výskyt infekcií ako zvyčajne – vrátane horúčky, závažnej zimnice, bolesti hrdla alebo vredov v ústach

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

**Celkové:** tras; mdloba; ťažkosti s dýchaním; pocit smädu; poruchy spánku, prízvuková bolesť hlavy; celkový pocit nevoľnosti; pocit točenia sa

**Oči alebo uši:** suché oči; zvonenie v ušiach; zmeny vo vašom videní

**Ústa, nos alebo hrdlo:** bolesť v ústach, bolesť zubov; bolesť pri prehltnutí; krvácanie z nosa, upchatý nos; zmena vo vnímaní vône; bolesť a vyvýšené ložiská v ústach; pocit veľkého smädu so suchom v ústach alebo suchou kožou; opuch štítnej žľazy, krku alebo hlasiviek; znížená činnosť štítnej žľazy, bolesť alebo opuch v ústach, pocit pálenia na jazyku; pocit tlaku alebo plnosti v nose, líkach a za očami – niekedy s pulzujúcou bolesťou, horúčkou alebo upchatým nosom (sinusitída)

**Koža a vlasy:** opary, tŕpnutie alebo znecitlivenie kože; znížené vnímanie alebo cit pre dotyk; kožná vyrážka, ťažká kožná vyrážka, červená koža; vyvýšená červená kožná vyrážka niekedy s pľuzgiermi naplnenými hnisom; horúca citlivá a červená koža, niekedy s horúčkou a zimnicou; zvýšené potenie; kožné ochorenie s hrubými červenými škvrnami na koži – často so striebřistými šupinami

**Kĺby a svaly:** svalový kŕč; pocit únavy, svalová slabosť, pocit chladu; bolesť chrbta, bolesť krku, bolesť rúk alebo nôh

**Žalúdok a črevá:** bolesť v žalúdku a na hornej pravej strane žalúdka alebo v chrbte; pocit pálenia v žalúdku, žalúdočná nevoľnosť; pocit plnosti, grganie (odgrgnutie)

**Análny otvor:** vetry (plynatosť); hemoroidy; problémy s vyprázdňovaním stolice (zápcha)

**Močové cesty:** návšteva toalety kvôli potrebe močiť častejšie ako zvyčajne

**Pohlavné orgány:** pokles sexuálnej túžby; ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie

**Psychické poruchy:** zmeny nálady, pocit nepokoja; strata pamäti, problémy so sústredením sa

**Hrudník:** ťažkosti s dýchaním; neprijemný pocit v hrudníku, bolesť v hrudníku; pocit ťažoby v hrudníku, s ťažkosťami pri dýchaní alebo sipotom

**Srdce alebo obehová sústava:** rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca; vysoký alebo nízky krvný tlak

**Krv:** znížený počet krvných doštičiek – prejavy môžu zahŕňať krvácanie alebo tvorbu modrín ľahšie ako zvyčajne; vysoké hladiny cukru (glukózy) v krvi, vysoké hladiny triglyceridov v krvi; vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi; kombinácia nízkeho počtu krvných doštičiek a červených a bielych krviniek (pancytopenia); závažné zníženie počtu neutrofilov (agranulocytóza).

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

**Celkové:** závrat, zápal kĺbov; zvýšený sklon ku krvácaniu; opuchnuté krčné uzliny alebo uzliny v podpažší alebo v slabinách; silné pálenie alebo bodavá bolesť; zvýšená citlivosť na svetlo, zvuk, vôňa alebo na chute jedla; cukrovka

**Oči alebo uši:** ružové oko; bolesť oka; hluchota; ťažkosti so sluchom; opuch okolo očného viečka; zvýšené slzenie; výtok tekutiny z ucha alebo oka; nezvyčajný pocit okolo oka, červená škvrna na očné bielku; zožltnutie bielej časti očí alebo pokožky

**Ústa, nos alebo hrdlo:** zachrípnutie, sucho v hrdle alebo pier; bolestivé alebo krvácajúce ďasná; citlivosť alebo bolesť zubov; opuchnutý jazyk so zmenenou farbou alebo vredmi; pľuzgiere na jazyku; silná bolesť pri prehĺtaní; bolesť na hrudníku v blízkosti pľúc; bolesť hrudníka, ktorá sa zhoršuje pri hlbokom nádychu; nekontrolované slinenie; zvýšená činnosť štítnej žľazy

**Koža a vlasy:** žihľavka; otvorená rana; neznášanlivosť tepla; výrazne červená tvár; bledá tvár; žltá sfarbená koža; vyrážka spôsobená slnečným svetlom; zle hojaca sa rana

**Chodidlá alebo ruky, alebo nohy, alebo ramená:** pocit bolesti, znecitlivenie, trpnutie alebo pichanie; krvná zrazenina v žile; pocit chladu v ruke alebo nohe; bolestivý zápal kĺbov, najčastejšie na chodidle (dna)

**Žalúdok a črevá:** bolesť v dolnej časti žalúdka; zápal podžalúdkovej žľazy

**Močové cesty:** bolesť pri močení; pocit pálenia alebo ťažkosti pri močení; prebudenie sa niekoľkokrát počas noci kvôli potrebe močiť

**Konečník alebo análny otvor:** svrbenie análneho otvoru; neschopnosť vyprázdniť sa alebo zafarbená stolica; častejšie vyprázdňovanie čriev; krvácanie z análneho otvoru

**Pohlavné orgány:** vynechaná menštruácia; silná alebo predĺžená menštruácia; krvácanie z maternice (t.j. predĺžené > 7 dňové krvácanie alebo silné krvácanie v nepravidłových alebo častejších intervaloch ako zvyčajne, krvácanie vyskytujúce sa u žien po menopauze minimálne 6 mesiacov až 1 rok po ukončení menštruačných cyklov)

**Psychické poruchy:** hnev; nepriateľský postoj alebo správanie; ohrozujúce správanie; problémy so zneužívaním liekov, neobvyklé správanie; pocit zmätenosti; samovražedné myšlienky; náhly pocit veľkého strachu alebo obavy; pocit prenasledovania; ťažkosti s riešením problémov

**Svaly:** bolesť v kostiach; miestna alebo šíriaca sa bolesť

**Hrudník:** zápal pľúc

**Srdce alebo obehová sústava:** neobvyklý alebo rýchly tlkot srdca; ochorenie srdca spôsobené slabým prietokom krvi v srdci

**Krv:** nízke hladiny draslíka v krvi, vysoké hladiny vápnika v krvi

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

**Celkové:** ťažkosti s dýchaním a prehĺtaním, nádor štítnej žľazy; infekcia krvi; opuch alebo hrče v orgánoch tela; ochorenie, ktoré vedie k zvyšujúcemu sa ochrnutiu svalov; ochorenie mozgu – prejavy môžu zahŕňať bolesť hlavy a horúčku, ochrnutie časti tela, stuhnutý krk alebo citlivosť na svetlo

**Oči alebo uši:** bolesť ucha

**Koža a vlasy:** začervenie inej kože; bakteriálna infekcia kože

**Žalúdok a črevá:** problémy s trávením jedla; vracanie krvi; vracanie, hnačka a silná (abdominálna) bolesť v pravej hornej časti žalúdka

**Pohlavné orgány:** zníženie počtu spermií

**Psychické poruchy:** zmeny nálady; pocit, akoby sa vám rozpadal život; videnie, cítenie alebo počutie vecí, ktoré nie sú skutočné (halucinácie); samovražedné myšlienky (o samovražde), pokus o samovraždu; pocit veľkého šťastia (mánia) a následne pocit hlbokého smútku alebo bezcennosti

**Hrudník:** dýchavičnosť v ľahu; závažná infekcia pľúc, ako je zápal pľúc; ostrá bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje pri dýchaní; bolesť za hrudnou kosťou, ktorá sa môže šíriť do krku a ramien

**Srdce alebo obehová sústava:** srdcový infarkt; zastavenie dýchania; krvná zrazenina v nohe alebo ruke; znížený prietok krvi do niektorých častí mozgu (napr. závrat, dvojité videnie alebo slabosť po oboch stranách tela)

**Neznáme** (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

**Koža a vlasy:** závažná vyrážka, ktorá môže byť sprevádzaná horúčkou, únavou, opuchom tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšením počtu eozinofilov (druh bielych krviniek), vplyvmi na pečeň, obličky alebo pľúca (reakcia nazývaná DRESS); závažná kožná reakcia vrátane tvorby pľuzgierov alebo odlupovania kože (reakcia nazývaná Stevensov-Johnsonov syndróm).

**Obličky:** porucha funkcie obličiek (po ukončení liečby zvyčajne vratná)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Victrelis**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistrovej fólii po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

#### Uchovávanie lekárnikom

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

#### Uchovávanie pacientom

- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C) do uplynutia času použiteľnosti. ALEBO
- Uchovávajte mimo chladničky pri teplote neprevyšujúcej 30 °C do uplynutia času použiteľnosti, nie dlhšie ako 3 mesiace. Po uplynutí tejto doby sa musí liek zlikvidovať.

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Victrelis obsahuje**

- Liečivo je boceprevir. Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg bocepreviru.
- Ďalšie zložky sú natriumlaurylsulfát, mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy, predželatínovaný škrob, magnéziumstearát, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatína a šelak.

#### **Ako vyzerá Victrelis a obsah balenia**

Tvrdá kapsula má žltéhočervený vrchnák s logom „MSD“ vytlačeným červeným atramentom a sivobiele telo s „314“ vytlačeným červeným atramentom.

Odlupovacie blistre obsahujúce 12 tvrdých kapsúl (3 x 4 kapsuly v blistrovom páse).

Veľkosti balenia: škatuľa s 84 tvrdými kapsulami a multibalenie obsahujúce 336 (4 škatule po 84) tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Kenilford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire  
EN11 9BU  
Veľká Británia

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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 95 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 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.