

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Victrelis 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg boceprevirja.

Pomožna snov: ena kapsula vsebuje 56 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Pokrovček kapsule je rumenkasto-rjav, neprozoren in ima z rdečim črnilom natisnjeno oznako "MSD", telo kapsule pa je sivo-belo, neprozorno in ima z rdečim črnilom natisnjeno kodo "314".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Victrelis je indicirano za zdravljenje kronične okužbe s hepatitisom C genotipa 1 v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pri odraslih bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo, ki še niso bili zdravljeni ali pri njih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno.

Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Victrelis mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem kroničnega hepatitisa C.

Odmerjanje

Zdravilo Victrelis je treba uporabiti v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Victrelis morate prebrati povzetka glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa in ribavirin (PR).

Priporočeni odmerek zdravila Victrelis je 800 mg peroralno trikrat na dan s hrano (obrok ali lahek prigrizek). Največji dnevni odmerek zdravila Victrelis je 2.400 mg. Pri uporabi brez hrane bi se zaradi suboptimalne izpostavljenosti lahko zmanjšala učinkovitost zdravila.

Bolniki brez ciroze, ki so predhodno nezdravljeni ali s predhodnim neuspešnim zdravljenjem

Naslednja priporočila za odmerjanje se za nekatere podskupine razlikujejo od odmerjanja, ki je bilo preučevano v kliničnih preskušanjih faze 3 (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 1

Smernice za trajanje zdravljenja glede na odziv (RGT – Response Guided Therapy) pri bolnikih brez ciroze, ki se še niso zdravili ali pri njih predhodno zdravljenje z interferonom in ribavirinom ni bilo uspešno

	DOLOČITEV* (HCV-RNA[†])		UKREPANJE
	8. teden zdravljenja	24. teden zdravljenja	
Predhodno nezdravljeni bolniki	Nezaznavna	Nezaznavna	<i>Trajanje zdravljenja = 28 tednov</i> 1. 4 tedne uporabljajte peginterferon alfa in ribavirin, nato 2. nadaljujte z vsemi tremi zdravili (peginterferon alfa in ribavirin [PR] + Victrelis) in zaključite do 28. tedna zdravljenja (28. TZ).
	Zaznavna	Nezaznavna	<i>Trajanje zdravljenja = 48 tednov[‡]</i> 1. 4 tedne uporabljajte peginterferon alfa in ribavirin, nato 2. nadaljujte z vsemi tremi zdravili (PR + Victrelis) in zaključite do 36. TZ, nato 3. uporabljajte peginterferon alfa in ribavirin ter zaključite do 48. TZ.
Bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno	Nezaznavna	Nezaznavna	<i>Trajanje zdravljenja = 48 tednov</i> 1. 4 tedne uporabljajte peginterferon alfa in ribavirin, nato 2. nadaljujte z vsemi tremi zdravili (PR + Victrelis) in zaključite do 36. TZ, nato 3. uporabljajte peginterferon alfa in ribavirin ter zaključite do 48. TZ.
	Zaznavna	Nezaznavna	3. uporabljajte peginterferon alfa in ribavirin ter zaključite do 48. TZ.
<p>* Pravilo prenehanja zdravljenja Če ima bolnik 12. TZ vrednost ribonukleinske kisline virusa hepatitisa C (HCV-RNA) večjo ali enako 100 i.e./ml: ukinite zdravljenje s tremi zdravili. Če ima bolnik 24. TZ potrjeno zaznavno HCV-RNA: ukinite zdravljenje s tremi zdravili.</p> <p>[†] V kliničnih preskušanjih so HCV-RNA v plazmi merili s testom Roche COBAS TaqMan 2.0 z mejo zaznave 9,3 i.e./ml. in mejo kvantifikacije 25 i.e./ml. [‡] Ta režim je bil preizkušen le pri osebah s poznim odzivom, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno (glejte poglavje 5.1).</p>			

Vsi bolniki s cirozo in popolnoma neodzivni bolniki:

- Priporočeno trajanje zdravljenja je 48 tednov: 4 tedne dvojno zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom + 44 tednov trojno zdravljenje s peginterferonom alfa, ribavirinom in zdravilom Victrelis. (Za vse bolnike glejte pravilo prenehanja zdravljenja v preglednici 1.)

- Trajanje trojnega zdravljenja po prvih štirih tednih dvojnega zdravljenja ne sme biti krajše od 32 tednov. Glede na povečano tveganje za neželene učinke pri zdravlilu Victrelis (najopazneje anemije) lahko po lastni presoji, če bolnik ne prenaša zdravljenja, zadnjih 12 tednov zdravljenja namesto trojnega zdravljenja uporabite dvojno zdravljenje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, do naslednjega odmerka pa je manj kot 2 uri, mora pozabljeni odmerek izpustiti.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek in je do naslednjega odmerka 2 uri ali več, mora pozabljeni odmerek vzeti s hrano in nato nadaljevati jemanje po običajnem urniku.

Zmanjšanje odmerka

Zmanjšanje odmerka zdravila Victrelis ni priporočljivo.

Če se pojavijo resni neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani s peginterferonom alfa in/ali ribavirinom, je treba odmerek peginterferona alfa in/ali ribavirina zmanjšati. Za dodatne informacije o zmanjšanju odmerka oz. prenehanju uporabe peginterferona alfa in/ali ribavirina glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa in ribavirin. Zdravila Victrelis se ne sme uporabiti brez peginterferona alfa in ribavirina.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic (ne glede na stopnjo) odmerka zdravila Victrelis ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter odmerka zdravila Victrelis ni treba prilagoditi. Zdravilo Victrelis ni bilo raziskano pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Victrelis pri otrocih do 18. leta starosti še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Klinične študije zdravila Victrelis niso vključevale zadostnega števila preiskovancev, starih 65 let in več, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se starejši preiskovanci odzivajo drugače kot mlajši. Druge klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivu med starejšimi in mlajšimi bolniki (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Trde kapsule se iz pretisnega omota vzame tako, da se odlušči folijo pretisnega omota. Zdravilo Victrelis se jemlje peroralno s hrano (obrok ali lahek prigrizek).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Victrelis v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom je kontraindicirano pri:

- bolnikih s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katero od pomožnih snovi,
- bolnikih z avtoimunskim hepatitisom,
- sočasni uporabi zdravil, katerih očistek je zelo odvisen od CYP3A4/5 in pri katerih je zvišana koncentracija v plazmi povezana z resnimi in/ali smrtno nevarnimi učinki; takšna zdravila so npr. peroralno uporabljeni midazolam in triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin, zaviralci

- tirozin-kinaze in derivati ergot alkaloidov (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin) (glejte poglavje 4.5),
- nosečnicah (glejte poglavje 4.6).

Za dodatne informacije glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa in ribavirin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anemija

Med zdravljenjem s peginterferonom alfa in ribavirinom so poročali o nastopu anemije do 4. tedna zdravljenja. Dodatek zdravila Victrelis peginterferonu alfa in ribavirinu je povezan z dodatnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina za približno 1g/dl do 8. tedna zdravljenja v primerjavi s standardnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Preiskavo popolne krvne slike je treba opraviti pred zdravljenjem, 4. teden zdravljenja, 8. teden zdravljenja in kasneje, kot je klinično primerno. Če je hemoglobin < 10 g/dl (oz. < 6,2 mmol/l), je lahko treba urediti anemijo (glejte poglavje 4.8).

Za navedbe o zmanjšanju odmerka in/ali prekinitvi oz. ukinitvi uporabe ribavirina glejte, prosimo, povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Nevtropenija

Dodatek zdravila Victrelis peginterferonu alfa-2b in ribavirinu je povzročil večjo pojavnost nevtropenije in nevtropenije stopnje 3-4 v primerjavi z zdravljenjem samo s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom (glejte poglavje 4.8)

Pogostnost hudih ali življenjsko nevarnih okužb je malo večja v skupinah, ki prejemajo zdravilo Victrelis, kot v kontrolni skupini. Zato je treba število nevtrofilcev preveriti pred začetkom zdravljenja in potem redno med zdravljenjem. Priporočamo takojšnjo oceno in zdravljenje okužb.

Sočasna uporaba s peginterferonom alfa-2a v primerjavi s sočasno uporabo s peginterferonom alfa-2b: V primerjavi s kombinacijo zdravila Victrelis in peginterferona alfa-2b ter ribavirina je bila kombinacija zdravila Victrelis s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom povezana z večjim deležem nevtropenije (vključno z nevtropenijo stopnje 4) in večjim deležem okužb.

Prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa.

Zdravila, ki vsebujejo drospirenon

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z drospirenonom, s stanji, ki povečujejo nagnjenost k hiperkaliemiji, ter pri bolnikih, ki prejemajo diuretike, ki varčujejo s kalijem. Razmisliti je treba o uporabi drugih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri bolnikih, ki so bili predhodno popolnoma neodzivni

Glede na retrospektivno analizo, izvedeno s ponovnim kvalificiranjem bolnikov na podlagi njihovega virološkega odziva na zdravljenje 4. teden zdravljenja (z uporabo uvajalnega obdobja s peginterferonom alfa/ribavirinom) v primerjavi z izhodiščem, je dodatek zdravila Victrelis k dvojnemu zdravljenju lahko koristen za popolnoma neodzivne bolnike. Vendar pa tega glede na retrospektivno analizo ni možno zanesljivo ovrednotiti. Poleg tega je treba optimalno zdravljenje popolnoma neodzivnih bolnikov še določiti in bi v prihodnosti lahko vključevalo protivirusno kombinacijo.

HCV proteazna monoterapija

Na podlagi izsledkov kliničnih študij se zdravila Victrelis ne sme uporabljati samega, ker brez kombinirane uporabe zdravil za hepatitis C obstaja velika verjetnost povečanja odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Ni znano, kakšen bo učinek zdravljenja z zdravilom Victrelis na delovanje pozneje uporabljenih zaviralcev proteaz HCV, vključno s ponovnim zdravljenjem z zdravilom Victrelis.

Uporaba pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV

Varnost in učinkovitost zdravila Victrelis samega ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom za zdravljenje kronične okužbe s hepatitisom C genotipa 1 pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in HCV, nista bili ugotovljeni. Klinična študija je v teku.

Uporaba pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV

Varnost in učinkovitost zdravila Victrelis samega ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C genotipa 1 pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) in HCV, nista bili raziskani.

Uporaba pri bolnikih s presajenim organom

Varnost in učinkovitost zdravila Victrelis samega ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C genotipa 1 pri bolnikih, ki imajo presajena jetra ali druge organe, nista raziskani.

Uporaba pri bolnikih s HCV drugih genotipov kot genotipa 1

Varnost in učinkovitost zdravila Victrelis samega ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C drugih genotipov kot genotipa 1 nista bili ugotovljeni.

Uporaba pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje z enim od zaviralcev proteaze HCV ni bilo uspešno

Varnost in učinkovitost zdravila Victrelis samega ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom za zdravljenje okužbe s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 nista raziskani pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje z zdravilom Victrelis ali drugimi zaviralci proteaze HCV ni bilo uspešno.

Močni induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila Victrelis in močnih induktorjev CYP3A4 (rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri bolnikih z redkimi dednimi motnjami

Zdravilo Victrelis vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Proaritmični učinki

Razpoložljivi podatki (glejte poglavje 5.3) zahtevajo previdnost pri bolnikih s tveganjem za podaljšanje QT intervala (prirojeni daljši QT interval, hipokaliemija).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Victrelis je močan zaviralec CYP3A4/5. Izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo primarno s CYP3A4/5, se lahko med uporabo z zdravilom Victrelis poveča. To lahko poveča ali podaljša njihove terapevtske in neželene učinke (glejte preglednico 2). Zdravilo Victrelis ne zavira in ne inducira drugih encimov CYP450.

Pokazalo se je, da je boceprevir *in vitro* substrat P-gp in rezistentnega proteina pri raku na dojki (BCRP - *breast cancer resistance protein*). Zaviralci teh transporterjev lahko povečajo koncentracije boceprevirja. Klinični pomen teh interakcij ni znan.

Zdravilo Victrelis se deloma presnavlja s CYP3A4/5. Sočasna uporaba zdravila Victrelis z zdravili, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A4/5, lahko poveča ali zmanjša izpostavljenost zdravilu Victrelis (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Victrelis je v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom kontraindicirano ob sočasni uporabi zdravil, katerih očistek je zelo odvisen od CYP3A4/5 in pri katerih je zvišana koncentracija v plazmi povezana z resnimi in/ali smrtno nevarnimi učinki. Takšna zdravila so npr. peroralno uporabljeni midazolam in triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin in zaviralci tirozin-kinaze ter derivati ergot alkaloidov (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin) (glejte poglavje 4.3).

Boceprevir se primarno presnavlja preko aldo/keto reduktaze (AKR). V preskušanih medsebojnega delovanja, izvedenih z zaviralci AKR diflunisalom in ibuprofenom, se izpostavljenost boceprevirju ni povečala do klinično pomembne vrednosti. Zdravilo Victrelis se lahko uporablja z zaviralci AKR.

Sočasna uporaba zdravila Victrelis in rifampicina ali antikonvulzivov (kot so fenitoin, fenobarbital ali karbamazepin) lahko pomembno zmanjša plazemsko izpostavljenost zdravilu Victrelis. Podatkov ni na voljo, zato kombinacija boceprevirja in teh zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki podaljšajo QT interval, kot so amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin in nekateri nevroleptiki.

Preglednica 2
Podatki o farmakokinetičnih interakcijah

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje* (predvideni mehanizem delovanja, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe
<i>ANTIINFEKTIVI</i>		
Antimikotiki		
Ketokonazol (ketokonazol 400 mg dvakrat na dan + zdravilo Victrelis 400 mg enkratni odmerek) itakonazol, posakonazol, vorikonazol	boceprevir AUC ↑ 131 % boceprevir C _{max} ↑ 41 % boceprevir C _{min} NP Ni raziskano.	Pri uporabi kombinacij boceprevirja s ketokonazolom oz. azolnimi antimikotiki (itakonazolom, posakonazolom, vorikonazolom) je potrebna previdnost.
Protiretrovirusna zdravila		
<i>Zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Tenofovir (tenofovir 300 mg dnevno + zdravilo Victrelis 800 mg trikrat na dan)	boceprevir AUC ↔ 8 %** boceprevir C _{max} ↔ 5 % boceprevir C _{min} ↔ 8 % tenofovir AUC ↔ 5 % tenofovir C _{max} ↑ 32 %	Odmerkov zdravila Victrelis ali tenofovirja ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje* (predvideni mehanizem delovanja, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe
<i>Zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
Efavirenz (efavirenz 600 mg dnevno + zdravilo Victrelis 800 mg trikrat na dan)	boceprevir AUC ↔ 19 %** boceprevir C _{max} ↔ 8 % boceprevir C _{min} ↓ 44 % efavirenz AUC ↔ 20 % efavirenz C _{max} ↔ 11 %	V primeru uporabe skupaj z efavirenzem se je najmanjša koncentracija zdravila Victrelis v plazmi zmanjšala. Klinični izid tega opaženega zmanjšanja najmanjše koncentracije zdravila Victrelis ni bil neposredno ocenjen.
<i>Zaviralec proteaze HIV (PI)</i>		
Ritonavir (ritonavir 100 mg dnevno + zdravilo Victrelis 400 mg trikrat na dan)	boceprevir AUC ↔ 19 % boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↔ 4 %	Trenutno ni na voljo podatkov o uporabi ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze. Teoretično ni pričakovati, da bi kombinacija zaviralca proteaze in ritonavirja povzročila klinično pomembne interakcije. Dokler ne bodo na voljo novi podatki, je pri sočasni uporabi boceprevirja in zaviralcev proteaze HIV/ritonavirja potrebna posebna previdnost.
<i>Zaviralec integraze</i>		
Raltegravir	Ni raziskano.	Glede na teoretične podatke ni pričakovati, da bi kombinacija boceprevirja in raltegravirja povzročila klinično pomembne interakcije. Dokler ne bodo na voljo novi podatki, je pri uporabi kombinacije potrebna posebna previdnost.
<i>PERORALNI KONTRACEPTIVI</i>		
Drospirenon/etinilestradiol: (drospirenon 3 mg na dan + etinilestradiol 0,02 mg na dan + zdravilo Victrelis 800 mg trikrat na dan)	drospirenon AUC ↑ 99 % drospirenon C _{max} ↑ 57 % etinilestradiol AUC ↓ 24 % etinilestradiol C _{max} ↔ (drospirenon – zavrtje CYP3A4/5)	Previdnost je potrebna pri bolnikih s stanji, ki povečujejo nagnjenost k hiperkaliemiji, in pri bolnikih, ki prejemajo diuretike, ki varčujejo s kalijem (glejte poglavje 4.4). Za te bolnice pridejo v poštev drugi kontraceptivi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje* (predvideni mehanizem delovanja, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe
<i>SEDATIVI</i>		
<p>Midazolam (peroralna uporaba) (enkratni peroralni odmerek 4 mg + zdravilo Victrelis 800 mg trikrat na dan)</p> <p>Triazolam (peroralna uporaba)</p>	<p>midazolam AUC ↑ 430 % midazolam C_{max} ↑ 177 % (zavrtje CYP3A4/5)</p> <p>Medsebojno delovanje ni raziskano. (zavrtje CYP3A4/5)</p>	<p>Sočasna uporaba peroralnega midazolama oz. peroralnega triazolama z zdravilom Victrelis je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenska uporaba)</p>	<p>Medsebojno delovanje ni raziskano. (zavrtje CYP3A4/5)</p>	<p>Med sočasno uporabo zdravila Victrelis in intravenskih benzodiazepinov (alprazolama, midazolama, triazolama) je treba bolnika natančno klinično spremljati glede depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. V poštev pride prilagoditev odmerka benzodiazepina.</p>
<p>Imunosupresivi</p>	<p>Ni raziskano.</p>	<p>V primeru uporabe zdravila Victrelis s substrati CYP3A4/5, ki imajo ozko terapevtsko okno (npr. takrolimus, ciklosporin), je priporočljiv terapevtski nadzor. Posamezni bolniki lahko v primeru uvedbe ali zaključka zdravljenja z zdravilom Victrelis potrebujejo dodatno titriranje odmerka imunosupresiva za zagotovitev klinično učinkovite koncentracije v krvi.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje* (predvideni mehanizem delovanja, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe
Statini (npr. simvastatin in atorvastatin.)	Ni raziskano.	V primeru uporabe zdravila Victrelis s simvastatinom ali atorvastatinom, substratoma CYP3A4/5, ki imata ozko terapevtsko okno, je priporočljiv terapevtski nadzor. Posamezni bolniki lahko v primeru uvedbe ali zaključka zdravljenja z zdravilom Victrelis potrebujejo dodatno titriranje odmerka statina za zagotovitev klinično učinkovite koncentracije v krvi.
Metadon	Ni raziskano.	V primeru uporabe zdravila Victrelis s substrati CYP3A4/5, ki imajo ozko terapevtsko okno, je priporočljiv terapevtski nadzor. Posamezni bolniki lahko v primeru uvedbe ali zaključka zdravljenja z zdravilom Victrelis potrebujejo dodatno titriranje odmerka metadona za zagotovitev klinično učinkovite koncentracije v krvi.
<p>* Medsebojno delovanje zdravila Victrelis z drugimi zdravili (sprememba ocene povprečnega razmerja vrednosti za zdravilo Victrelis v kombinaciji s sočasno uporabljenim zdravilom in vrednosti za zdravilo Victrelis samo): ↓ pomeni zmanjšanje ocene povprečnega razmerja za > 20 %; ↑ pomeni povečanje ocene povprečnega razmerja za > 25 %; brez učinka (↔) pomeni zmanjšanje ocene povprečnega razmerja za ≤ 20 % ali povečanje za ≤ 25 %. NP pomeni, da navedba smiselno ni potrebna.</p> <p>** 0-8 ur</p>		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Victrelis v kombinaciji z ribavirinom in peginterferonom alfa je kontraindicirano pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3).

Pri podganah in kuncih niso opazili učinkov na razvoj ploda (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi zdravila Victrelis pri nosečnicah ni.

Zdravljeni bolniki/bolnice in njihove/njihovi partnerke/partnerji morajo v primeru uporabe boceprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom uporabljati dva učinkovita načina kontracepcije. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin in peginterferon alfa.

Dojenje

Boceprevir/presnovki se izločajo v mleku podgan (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se boceprevir izloča v materino mleko pri človeku.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Victrelis, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Victrelis na plodnost pri človeku ni na voljo. Pri podganah, ne pa tudi pri miših in opicah, so opazili učinke na plodnost in na Sertolijeve celice. Klinični podatki (analiza semenske tekočine in koncentracija inhibina B [glikoproteina, ki nastaja v Sertolijevih celicah in se uporablja kot nadomestni označevalec delovanja mod]) niso pokazali znakov spremenjenega delovanja mod.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah so pokazali učinke boceprevirja/presnovkov na plodnost; za te učinke se je pri samicah pokazalo, da so reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Kombinirano zdravljenje z zdravilom Victrelis, peginterferonom alfa in ribavirinom lahko pri nekaterih bolnikih vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba povedati, da so poročali o utrujenosti, omotici, sinkopi, nihanju krvnega tlaka in zamegljenem vidu (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil pri približno 1.500 bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila Victrelis, peginterferona alfa-2b in ribavirina, temelji na kumulativnih podatkih o varnosti iz dveh kliničnih preskušanj pri predhodno nezdravljenih bolnikih in iz enega kliničnega preskušanja pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili: utrujenost, anemija (glejte poglavje 4.4), navzea, glavobol in dizgevizija.

Najpogostejši razlog za zmanjšanje odmerka je bila anemija. Anemija je bila pogostejša pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Victrelis in peginterferon alfa-2b in ribavirin, kot pri preiskovancih, ki so prejeli samo peginterferon alfa-2b in ribavirin.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (glejte preglednico 3). Znotraj posameznih organskih sistemov so neželeni učinki razvrščeni po pogostosti upoštevaje naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 3

Neželeni učinki pri kombinaciji zdravila Victrelis s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji^{† in ‡}

Organski sistem	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti:	bronhitis*, celulitis*, herpes simpleks, gripa, glivična okužba v ustih, sinuzitis
Občasni:	gastroenteritis*, pljučnica*, stafilokokna okužba*, kandidoza, okužba ušesa, glivična okužba kože, nazofaringitis, onihomikoza, faringitis, okužba dihal, rinitis, okužba kože, okužba sečil
Redki:	epiglottitis*, vnetje srednjega ušesa, sepsa
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	
Redki:	neoplazma na ščitnici (vozličji)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemija*, nevtropenija*
Pogosti:	levkopenija*, trombocitopenija*
Občasni:	hemoragična diateza, limfadenopatija, limfopenija
Redki:	hemoliza
Bolezni imunskega sistema	
Redki:	sarkoidoza*, neakutna porfirija
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	golša, hipotiroidizem
Občasni:	hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	zmanjšanje apetita*
Pogosti:	dehidracija*, hiperglikemija*, hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Občasni:	hipokaliemija*, motnja apetita, sladkorna bolezen, protin, hiperkalciemija
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	anksioznost*, depresija*, nespečnost, razdražljivost
Pogosti:	čustvena labilnost, agitacija, motnja libida, spremembe razpoloženja, motnje spanja
Občasni:	agresivnost*, homocidno razmišljanje*, napad panike*, paranoja*, zloraba opojnih substanc*, samomorilno razmišljanje*, nenormalno vedenje, jeza, apatija, stanje zmedenosti, spremembe duševnega stanja, nemir
Redki:	bipolarna motnja*, dovršen samomor*, poskus samomora*, slušne halucinacije, vidne halucinacije, psihiatrična dekompenzacija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	omotica*, glavobol*
Pogosti:	hipestezija*, parestezije*, sinkopa*, amnezija, motnje pozornosti, okvara spomina, migrena, parozmija, tremor, vrtoglavica
Občasni:	periferna nevropatija*, kognitivna motnja, hiperestezija, letargija, izguba zavesti, mentalna okvara, nevralgija, presinkopa
Redki:	možganska ishemija*, encefalopatija

Organski sistem	Neželeni učinek
Očesne bolezni	
Pogosti:	suho oko, mrežnični eksudati, zamegljen vid, okvara vida
Občasni:	ishemija mrežnice*, retinopatija*, nenormalen občutek v očesu, veznična krvavitev, konjunktivitis, bolečina v očeh, srbenje oči, oteklost oči, edem očesne veke, močnejše solzenje, očesna hiperemija, fotofobija
Redki:	edem papile
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	tinitus
Občasni:	naglušnost*, nelagodje v ušesu, poslabšanje sluha
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije
Občasni:	tahikardija*, motnje srčnega ritma, kardiovaskularna bolezen
Redki:	akutni miokardni infarkt*, atrijska fibrilacija*, bolezen koronarnih arterij*, perikarditis*, perikardialni izliv
Žilne bolezni	
Pogosti:	hipotenzija*, hipertenzija
Občasni:	globoka venska tromboza*, zardevanje, bledica, mrzli periferni deli telesa
Redki:	venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti:	kašelj*, dispneja*
Pogosti:	epistaksa, zamašenost nosu, orofaringealna bolečina, kongestija dihal, kongestija sinusov, piskajoče dihanje
Občasni:	plevralna bolečina*, pljučna embolija*, suho žrelo, disfonija, močnejša sekrecija v zgornjih dihalih, orofaringealni mehurji
Redki:	plevralna fibroza*, ortopneja, odpoved dihanja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska*, navzea*, bruhanje*, suha usta, dizgevcija
Pogosti:	bolečine v trebuhu*, bolečine v zgornjem delu trebuha*, zaprtost*, gastroezofagealna refluksna bolezen*, hemoroidi*, nelagodje v trebuhu, napihnjenost trebuha, anorektalno nelagodje, aftozni stomatitis, heilitis, dispepsija, flatulenca, glosodinija, razjeda v ustih, bolečine v ustih, stomatitis, težave z zobmi
Občasni:	bolečine v spodnjem delu trebuha*, gastritis*, pankreatitis*, analno srbenje, kolitis, disfagija, spremenjena barva blata, pogosto iztrebljanje, krvavitev iz dlesni, bolečine v dlesni, gingivitis, glositis, suhe ustnice, odinofagija, proktalgija, rektalna krvavitev, čezmerno izločanje sline, občutljivost zob, spremenjena barva jezika, razjeda na jeziku
Redki:	insuficienca trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	hiperbilirubinemija
Redki:	holecistitis*

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	alopecija, suha koža, srbenje, izpuščaj
Pogosti:	dermatitis, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, periferni edemi, psoriaza, eritematozen izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, kožne lezije
Občasni:	fotosenzitivnostna reakcija, kožni ulkus, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	artralgiija, mialgiija
Pogosti:	bolečine v hrbtu*, bolečina v okončini*, spazmi mišic, mišična šibkost, bolečine v vratu
Občasni:	mišično-skeletna bolečina v prsnem košu*, artritis, kostne bolečine, oteklost sklepov, mišično-skeletne bolečine
Bolezni sečil	
Pogosti:	polakisurija
Občasni:	dizurija, nikturija
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	erektilna disfunkcija
Občasni:	amenoreja, menoragija, metroragija
Redki:	aspermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	astenija*, mrzlica, utrujenost*, pireksija*, gripi podobna bolezen
Pogosti:	nelagodje v prsih*, bolečina v prsih*, splošno slabo počutje*, občutek spremenjene telesne temperature, suhost sluznic, bolečina
Občasni:	nenormalno počutje, slabše celjenje, nesrčna bolečina v prsnem košu
Preiskave	
Zelo pogosti:	zmanjšanje telesne mase
Občasni:	šum na srcu, povečana srčna frekvenca
* Vključuje neželene učinke, ki so po oceni raziskovalca pri preiskovancih v kliničnem preskušanju lahko resni.	
† Ker se zdravilo Victrelis predpisuje skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa in ribavirin.	
‡ Reakcije na mestu injiciranja niso bile vključene, ker se zdravilo Victrelis uporablja peroralno.	

Opis izbranih neželenih učinkov

Anemija (glejte poglavje 4.4)

Anemijo so opazili pri 49 % preiskovancev, ki so prejeli zdravilo Victrelis v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, in pri 29 % preiskovancev, zdravljenih samo s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. Zdravilo Victrelis je bilo povezano z dodatnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina za približno 1 g/dl (glejte poglavje 4.4). Povprečno zmanjšanje vrednosti hemoglobina od izhodišča je bilo večje pri predhodno zdravljenih bolnikih kot pri predhodno še nezdravljenih bolnikih. Prilagoditve odmerka zaradi anemije/hemolitične anemije so bile dvakrat pogostejše pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Victrelis ter peginterferonom alfa-2b in ribavirinom (26 %), kot pri tistih, ki so prejeli samo peginterferon alfa-2b in ribavirin (13 %). V kliničnih preskušanjih je bil delež preiskovancev, ki so prejeli eritropoetin za obvladovanje anemije, v skupinah z zdravilom Victrelis 43 % (667/1.548), med preiskovanci, ki so prejeli samo peginterferon alfa-2b in ribavirin, pa 24 % (131/547). Večina anemičnih preiskovancev je prejela eritropoetin, če je bila koncentracija hemoglobina ≤ 10 g/dl

(oz. 6,2 mmol/l). Delež preiskovancev, ki so prejeli transfuzijo za obvladovanje anemije, je bil v skupinah z zdravilom Victrelis 3 %, med preiskovanci, ki so prejeli samo peginterferon alfa-2b in ribavirin, pa < 1 %.

Nevtrofilci (glejte poglavje 4.4)

Delež preiskovancev z zmanjšanim številom nevtrofilcev je bil v skupinah, zdravljenih z zdravilom Victrelis, večji kot med preiskovanci, ki so prejeli samo peginterferon alfa-2b in ribavirin. Odstotek bolnikov z nevtropenijo 3. do 4. stopnje (število nevtrofilcev < 0,75 x 10⁹/l) je bil večji med bolniki, ki so prejeli boceprevir (29 %), kot med bolniki, ki so prejeli placebo (17 %), v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. Sedem odstotkov preiskovancev, ki so prejeli kombinacijo zdravila Victrelis ter peginterferona alfa-2b in ribavirina, je imelo število nevtrofilcev < 0,5 x 10⁹/l (nevtropenija 4. stopnje). Med preiskovanci, ki so prejeli samo peginterferon alfa-2b in ribavirin, je bilo takšnih 4 %.

Za sočasno uporabo s peginterferonom alfa-2a glejte ustrezno podpoglavje v poglavju 4.4.

Trombociti

Število trombocitov se je zmanjšalo pri preiskovancih v skupinah z zdravilom Victrelis (3 %) v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli samo peginterferon alfa-2b in ribavirin (1 %). V obeh skupinah so imeli bolniki s cirozo, v primerjavi z bolniki brez ciroze, večje tveganje za pojav trombocitopenije 3. do 4. stopnje.

Druge laboratorijske ugotovitve

Dodatek zdravila Victrelis k peginterferonu alfa-2b in ribavirinu je bil povezan z večjo pojavnostjo povečanih koncentracij sečne kisline, trigliceridov in celokupnega holesterola, v primerjavi z zdravljenjem s samo peginterferonom alfa-2b in ribavirinom.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi prostovoljci so 5 dni jemali dnevne odmerke 3.600 mg brez neugodnih simptomatskih učinkov. Za preveliko odmerjanje zdravila Victrelis ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Victrelis mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: še ni določena

Oznaka ATC: še ni določena

Mehanizem delovanja

Boceprevir je zaviralec proteaze NS3 HCV. Boceprevir se z (alfa)-ketoamidno funkcionalno skupino kovalentno, vendar reverzibilno veže na serin (Ser139) v aktivno mesto proteaze NS3 in tako zavre razmnoževanje virusov v gostiteljskih celicah, okuženih s HCV.

Protivirusna aktivnost v celični kulturi

Protivirusno aktivnost boceprevirja so ocenili v biokemičnem preizkusu za počasi vežoče zaviralce proteaze NS3 in v replikonskem sistemu HCV genotipov 1a in 1b. V 72-urnem preizkusu na celični kulturi je bila IC₅₀ boceprevirja proti različnim replikonom genotipa 1b od 200 do 600 nM in njegova IC₉₀ od 400 do 900 nM. Upad replikona RNA je, kot kaže, prvega reda glede na čas zdravljenja. 72-urno tretiranje z IC₉₀ je povzročilo 1-log padec replikona RNA. Dolgotrajna izpostavljenost je povzročila 2-log zmanjšanje koncentracije RNA do 15. dne. V enem replikonu genotipa 1a sta bili IC₅₀ za boceprevir 900 nM in IC₉₀ 1.400 nM.

Ocena različnih kombinacij boceprevirja in interferona alfa-2b, ki so povzročile 90 % supresijo replikona RNA, je pokazala aditiven učinek; sinergije ali antagonizma niso ugotovili.

Odpornost

Odpornost proti boceprevirju so opredelili v biokemičnih in replikonskih preizkusih. V replikonskih preizkusih se je moč boceprevirja zmanjšala (za 2- do 16-krat) ob naslednjih, z večjo odpornostjo povezanih aminokislinskih variantah (RAV- *resistant-associated amino acid variants*): V36M, T54A, R155K, A156S in V170A. V primeru z odpornostjo povezane aminokislinske variante A156T so opazili zmanjšanje moči (> 50-kratno). Omeniti je treba, da so replikoni z varianto A156T manj sposobni kot replikoni z drugimi RAV. Podobne rezultate so dobili z boceprevirom v encimskih študijah NS3 *in vitro*, kjer se je moč zmanjšala (za 2- do 17-krat) ob RAV V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S in V170A. Izguba moči, povezana z A156T, je bila > 50-kratna. Večkratnik povečanja odpornosti v primeru dvojnih RAV je bil približno enak zmnožku večkratnikov odpornosti v primeru posameznih RAV.

V kumulativni analizi predhodno še nezdravljenih preiskovancev in preiskovancev, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno, ki so v dveh študijah III. faze štiri tedne prejeli peginterferon alfa-2b in ribavirin, nato pa 800 mg zdravila Victrelis trikrat na dan v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, so v obdobju po začetku zdravljenja odkrili RAV pri 15 % preiskovancev. Med preiskovanci, ki so prejeli zdravilo Victrelis in niso dosegli trajnega virološkega odziva (SVR – *Sustained Virologic Response*), a so imeli opravljeno analizo vzorcev, jih je imelo RAV v obdobju po začetku zdravljenja 53 %.

V obdobju po začetku zdravljenja so bile najpogosteje (> 25 % preiskovancev) ugotovljene RAV pri teh preiskovancih zamenjave aminokislin V36M (61 %) in R155K (68 %) pri preiskovancih, okuženih z virusi genotipa 1a, ter T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) in V170A (32 %) pri preiskovancih, okuženih z virusi genotipa 1b.

Pri preiskovancih, zdravljenih z zdravilom Victrelis, je bila odzivnost na interferon (opredeljena kot $\geq 1\text{-log}_{10}$ zmanjšanje virusnega bremena 4. teden zdravljenja) povezana z odkritjem manj RAV: RAV je imelo 6 % teh preiskovancev v primerjavi z 41 % tistih, ki so imeli 4. teden zdravljenja $< 1\text{-log}_{10}$ zmanjšanje virusnega bremena (slabo odzivni na interferon).

Pri preiskovancih, zdravljenih z zdravilom Victrelis, ki niso dosegli SVR in so imeli opravljeno analizo RAV v vzorcih po začetku zdravljenja, je bila odzivnost na interferon povezana z odkritjem manj RAV: po začetku zdravljenja je imelo RAV 31 % teh preiskovancev v primerjavi z 68 % tistih, ki so imeli 4. teden zdravljenja $< 1\text{-log}_{10}$ zmanjšanje virusnega bremena.

RAV so bile s populacijskim sekveniranjem na začetku zdravljenja odkrite pri 7 % bolnikov. Prisotnost RAV na začetku zdravljenja, kot kaže, ni bila občutno povezana z odzivom na zdravljenje pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Victrelis ter peginterferon alfa-2b in ribavirin.

Izmed bolnikov, ki so bili med 4-tedenskim uvajalnim obdobjem slabo odzivni na peginterferon alfa-2b/ribavirin, je bila učinkovitost zdravila Victrelis zmanjšana pri tistih, pri katerih so na začetku zdravljenja zaznali variante V36M, T54A, T54S, V55A ali R155K. Preiskovanci s temi variantami na začetku zdravljenja in z zmanjšanim odzivom na peginterferon alfa-2b/ribavirin so predstavljali približno 1 % celotnega števila preiskovancev, zdravljenih z zdravilom Victrelis. Prisotnost RAV na začetku zdravljenja, kot kaže, ni bila občutno povezana z odzivom na zdravljenje pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Victrelis ter peginterferon alfa-2b in ribavirin.

Analiza podatkov iz potekajoče dolgoročne študije spremljanja preiskovancev iz teh študij III. faze, ki niso dosegli SVR, je raziskala trajanje RAV. Med obdobjem od 6 do 14 mesecev po zdravljenju je večina (68-94 %) preiskovancev imela RAV, ki so postali nezaznavni s populacijskim sekveniranjem.

Učinkovitost

Učinkovitost zdravila Victrelis za zdravljenje okužbe s kroničnim hepatitisom C (genotip 1) so ocenili v kliničnih študijah III. faze pri približno 1.500 odraslih preiskovancih, ki predhodno še niso bili zdravljeni (SPRINT-2), ali pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno (RESPOND-2). V obeh študijah je dodatek zdravila Victrelis trenutnemu standardnemu zdravljenju (s peginterferonom alfa in z ribavirinom) značilno povečal deleže trajnega virološkega odziva (SVR) v primerjavi s samim trenutnim standardnim zdravljenjem. Upoštevati je treba, da so retrospektivne analize, ki so povezale podatke iz dveh ključnih študij, pripeljale do priporočenega odmerjanja, ki se pri nekaterih podskupinah bolnikov razlikuje od preučevanega režima.

Predhodno nezdravljeni bolniki

Študija SPRINT-2 (P05216) je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija. Primerjala je uporabo 800 mg zdravila Victrelis peroralno trikrat na dan v kombinaciji s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/teden subkutano in na podlagi telesne mase odmerjani ribavirin (600–1.400 mg/dan peroralno deljeno dvakrat na dan)] in uporabo PR. Študija je zajela odrasle preiskovance s kroničnim hepatitisom C (HCV genotip 1) in zaznavno koncentracijo HCV-RNA, ki še niso bili zdravljeni z interferonom alfa. Preiskovanci so bili v razmerju 1:1:1 randomizirani v dve kohorti (kohorta 1 N=938/bolniki, ki niso bili črnci, in kohorta 2/črnci N=159) ter stratificirani po genotipu HCV (1a ali 1b) in virusnem bremenu HCV-RNA (≤ 400.000 i.e./ml v primerjavi z > 400.000 i.e./ml) v eno od naslednjih treh skupin zdravljenja:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 48 tednov (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 tedne in nato 800 mg zdravila Victrelis trikrat na dan + peginterferon alfa-2b + ribavirin 24 tednov. Potem so preiskovanci nadaljevali z različnimi režimi zdravljenja upoštevaje odziv v 8. tednu zdravljenja (TZ) (Victrelis-RTG – *Response Guided Therapy*). Zdravljenje z zdravilom Victrelis je bilo pri vseh bolnikih v tej skupini omejeno na 24 tednov.
 - Preiskovanci, ki so imeli v 8. TZ nezaznavno HCV-RNA (zgodnji odziv) in so bili HCV-RNA negativni do 24. TZ, so prenehali z zdravljenjem in so na obisku v 28. TZ vstopili v obdobje spremljanja.
 - Preiskovanci, ki so imeli v 8. TZ ali katerikoli nadaljnji teden zdravljenja zaznavno HCV-RNA, nato pa so imeli nezaznavno HCV-RNA v 24. TZ (pozni odziv), so na pregledu v 28. TZ slepo prešli na placebo ter so nadaljevali zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom dodatnih 20 tednov, tako da je celotno zdravljenje trajalo 48 tednov.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 tedne in nato 800 mg zdravila Victrelis trikrat na dan + peginterferon alfa-2b + ribavirin 44 tednov (Victrelis-PR48).

Pri vseh preiskovancih, ki so imeli 24. TZ zaznavno HCV-RNA v plazmi, je bilo zdravljenje prekinjeno. Trajen virološki odziv (SVR) na zdravljenje je bil opredeljen kot nezaznavna¹ HCV-RNA v plazmi 24. teden spremljanja.

Dodatek zdravila Victrelis peginterferonu alfa-2b in ribavirinu je v kombinirani kohorti pri randomiziranih preiskovancih, ki so prejeli vsaj en odmerek kateregakoli raziskovanega zdravila (*Full Analysis Set population*), značilno povečal delež SVR v primerjavi s kombinacijo peginterferona alfa-2b in ribavirina samo (63 % do 66 % v skupinah bolnikov z zdravilom Victrelis v primerjavi z 38 % v kontrolni skupini PR48) ter je pri preiskovancih z zgodnjim odzivom skrajšal trajanje zdravljenja na 28 tednov (glejte preglednico 4). Sekundarna analiza preiskovancev, ki so po štiri-tedenskem obdobju uvajanja s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom prejeli vsaj en odmerek zdravila Victrelis ali placeba (*Modified-Intent-to-Treat population*), je pokazala v kombinirani kohorti z zdravilom Victrelis delež SVR od 67 % do 68 %, v kontrolni skupini PR48 pa 40 %.

¹ V kliničnih preskušanjih so HCV-RNA v plazmi merili s testom Roche COBAS TaqMan z mejo zaznave 9,3 i.e./ml in mejo kvantifikacije 25 i.e./ml.

Preglednica 4

Trajen virološki odziv (SVR)^{*}, konec zdravljenja (KZ) in deleži recidivov[†] pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Študijske kohorte	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Vsi preiskovanci[§]	n = 368	n = 366	n = 363
SVR[‡] % (n/N)	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
95 % IZ	(58,4; 68,2)	(61,3; 71,0)	(32,8; 42,7)
KZ (nezaznavna HCV-RNA) % (n/N)	71 (261/368)	76 (277/366)	53 (191/363)
95 % IZ	(66,3; 75,6)	(71,3; 80,1)	(47,5; 57,8)
Recidiv[†] % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
95 % IZ	(5,8; 12,9)	(5,6; 12,5)	(16,0; 28,3)

^{*} Celotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) je obsegal vse randomizirane preiskovance (n = 1.097), ki so prejeli vsaj en odmerek kateregakoli raziskovanega zdravila (peginterferona alfa-2b, ribavirina ali zdravila Victrelis). Povprečna starost randomiziranih preiskovancev je bila 49,1 leta. Porazdelitev preiskovancev po rasah je bila naslednja: 82 % belcev, 14 % črncev, 2 % Azijcev, 1 % večrasnih, 1 % ameriških Indijancev ali aljaških domorodcev. Porazdelitev preiskovancev po spolu je bila: 60 % moških in 40 % žensk.

[†] Delež recidiva je bilo razmerje števila preiskovancev z nezaznavno HCV-RNA na koncu zdravljenja (KZ) in zaznavno HCV-RNA na koncu spremljanja (KS) med preiskovanci, ki so imeli nezaznavno HCV-RNA ob KZ in niso imeli manjkajočih podatkov na koncu spremljanja (KS).

[‡] SVR: Zadnja razpoložljiva vrednost v obdobju 24. tedna spremljanja (TS) ali pozneje. Če takšne vrednosti ni bilo, je bila prenesena vrednost 12. TS. Deleži SVR24 (SVR s pristopom "manjkajoči = neuspeh") so bili skoraj enaki. Vsi preiskovanci: 37 % kontrolnih, 62 % Victrelis-RGT, 65 % Victrelis-PR48.

[§] Število bolnikov s cirozo je majhno (n=40).

Odzivnost na interferon (opredeljena kot $\geq 1\text{-log}_{10}$ zmanjšanje virusnega bremena v 4. TZ) je bila napovednik SVR. Pri preiskovancih, ki so pokazali odzivnost na interferon do 4. TZ, je zdravljenje s kombinacijo zdravila Victrelis ter peginterferona alfa-2b in ribavirina povzročilo delež SVR od 79 do 81 %, v primerjavi z 51 % pri preiskovancih, zdravljenih s standardnim zdravljenjem. Pri preiskovancih, ki so 4. TZ dosegli $< 1\text{-log}_{10}$ zmanjšanje virusnega bremena (slaba odzivnost na interferon), so z zdravljenjem s kombinacijo zdravila Victrelis ter peginterferona alfa-2b in ribavirina dosegli delež SVR 28 do 38 % v primerjavi s 4 % pri preiskovancih, zdravljenih s standardnim zdravljenjem.

Trajen virološki odziv (SVR) pri bolnikih, ki so bili podobno zdravljeni do 28. tedna zdravljenja
 Preglednica 5 prikazuje trajen virološki odziv v posamezni zdravljeni skupini pri predhodno nezdravljenih bolnikih z zgodnjim odzivom in s poznim odzivom, ki so bili podobno zdravljeni do 28. tedna zdravljenja. Sedeminpetdeset odstotkov (208/368) preiskovancev iz skupine Victrelis-RGT in 56 % (204/366) preiskovancev iz skupine Victrelis-PR48 je imelo 8. TZ nezaznavno HCV-RNA v primerjavi s 17 % (60/363) preiskovancev iz skupine PR.

Preglednica 5

Trajan virološki odziv (SVR), konec zdravljenja (KZ) in recidiv pri predhodno nezdravljenih bolnikih (bolniki z zgodnjim in poznim odzivom)

	Vitreliis-RGT	Vitreliis-PR48	Ocena razlike (Vitreliis-RGT minus Vitreliis-PR48) [95 % IZ]
Bolniki z zgodnjim odzivom (N=323)			
SVR %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1; 4,1]
KZ %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Recidiv % (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Bolniki s poznim odzivom (N=141)			
SVR %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4; 6,3]
KZ %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Recidiv % (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Kot konzervativni ukrep z vidika omejenega števila podatkov pri predhodno nezdravljenih bolnikih s poznim odzivom priporočamo, da se trajanje trojnega zdravljenja podaljša na 32 tednov v primerjavi s preizkušanim 28 tednov trajajočim trojnim zdravljenjem in naj tako celotno zdravljenje traja 48 tednov.

Bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno

Študija RESPOND-2 (P05101) je bila randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin, ki je primerjala dva režima zdravljenja z 800 mg zdravila Vitreliis peroralno trikrat na dan v kombinaciji s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/teden subkutano in ribavirin na podlagi telesne mase (600–1.400 mg dvakrat na dan) peroralno razdeljeno v dva dnevna odmerka] v primerjavi s kombinacijo PR samo pri odraslih preiskovancih z okužbo s kroničnim hepatitisom C (HCV) genotipa 1 ter dokazano odzivnostjo na interferon (v anamnezi opredeljeno z $\geq 2 \log_{10}$ zmanjšanjem virusnega bremena HCV-RNA do 12. tedna ali nezaznavno HCV-RNA na koncu prejšnjega zdravljenja in s pozneje zaznavno HCV-RNA v plazmi), pri katerih predhodno zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom ni bilo uspešno. Izključeni so bili popolnoma neodzivni bolniki (opredeljeni anamnestično z $< 2 \log_{10}$ zmanjšanjem virusnega bremena HCV-RNA do 12. tedna pred zdravljenjem). Preiskovanci so bili randomizirani v razmerju 1:2:2 in stratificirani glede na odziv na njihov prejšnji režim zdravljenja (bolniki z recidivom v primerjavi z neodzivnimi) in glede na podtip HCV (1a v primerjavi z 1b) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 48 tednov (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 tedne in nato 800 mg zdravila Vitreliis trikrat na dan + peginterferon alfa-2b + ribavirin 32 tednov. Preiskovanci so nato nadaljevali zdravljenje po različnih shemah, upošteva zdravljenje glede na odziv v 8. TZ (Vitreliis-RGT). Zdravljenje z zdravilom Vitreliis je bilo pri vseh bolnikih v tej skupini omejeno na 32 tednov.
 - Preiskovanci z nezaznavno HCV-RNA v 8. TZ (zgodnji odziv) in v 12. TZ so zdravljenje dokončali na obisku 36. TZ.
 - Preiskovanci, ki so imeli zaznavno HCV-RNA v 8. TZ, a nato nezaznavno v 12. TZ (pozni odziv), so na pregledu 36. TZ na "slep" način prešli na placebo ter nadaljevali zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom dodatnih 12 tednov, tako da je celotno zdravljenje trajalo 48 tednov.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin 4 tedne in nato 800 mg zdravila Vitreliis trikrat na dan + peginterferon alfa-2b + ribavirin 44 tednov (Vitreliis-PR48).

Pri vseh preiskovancih, ki so imeli 12. TZ zaznavno HCV-RNA v plazmi, so zdravljenje zaključili. Trajen virološki odziv (SVR) na zdravljenje je bil opredeljen kot nezaznavna¹ HCV-RNA v plazmi 24. TS.

Dodatek zdravila Victrelis zdravljenju s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom je pri randomiziranih preiskovancih, ki so prejeli vsaj en odmerek kateregakoli raziskovanega zdravila (*Full Analysis Set population*) značilno povečal deleže SVR v primerjavi z zgolj kombinacijo peginterferona alfa-2b in ribavirina (59 % do 66 % v skupinah z zdravilom Victrelis v prim. z 21 % s kontrolo PR48) ter je pri mnogih bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem skrajšal trajanje zdravljenja na 36 tednov (glejte preglednico 6). Sekundarna analiza preiskovancev, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Victrelis ali placebo po štirih tednih uvajalnega obdobja s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom (*Modified Intent to Treat population*), je pokazala v skupinah, zdravljenih z zdravilom Victrelis, delež SVR 61 % do 67 % ter 22 % v kontroli PR48.

Doseganje SVR je bilo povezano z odzivom preiskovanca na zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, opredeljenim bodisi z odzivom na predhodno zdravljenje bodisi z zmanjšanjem HCV-RNA 4. TZ (glejte preglednico 6). Odziv v 4. TZ je bil močnejši napovednik SVR kot odziv na predhodno zdravljenje in je omogočil določitev preiskovanceve odzivnosti na interferon med zdravljenjem.

Preglednica 6

Trajen virološki odziv (SVR)*, konec zdravljenja (KZ) in deleži recidivov** pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno

			Victrelis-RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Vsi preiskovanci[§]		SVR ^{††} % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)
		95 % IZ	(51,5; 66,2)	(59,2; 73,8)	(12,3; 30,2)
		KZ % (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)
		95 % IZ	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)
		Recidiv ^{**} % (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
		95 % IZ	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)
Odziv na predhodno zdravljenje	Predhodno neodzivni^{***}	SVR ^{††} % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		KZ % (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Recidiv ^{**} % (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	S predhodnim recidivom[†]	SVR ^{††} % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		KZ % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Recidiv ^{**} % (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Odziv med uvajalnim obdobjem[‡] (zmanjšanje virusnega bremena)	< 1-log₁₀ zmanjšanje	SVR ^{††} % (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		KZ % (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Recidiv ^{**} % (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥ 1-log₁₀ zmanjšanje	SVR ^{††} % (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		KZ % (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Recidiv ^{**} % (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* Celotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) je obsegal vse randomizirane preiskovance (n = 403), ki so prejeli vsaj en odmerek kateregakoli raziskovanega zdravila (peginterferona alfa-2b, ribavirina ali

¹ V kliničnih preskušanjih so HCV-RNA v plazmi merili s testom Roche COBAS TaqMan z mejo zaznave 9,3 i.e./ml in mejo kvantifikacije 25 i.e./ml.

zdravila Victrelis). Povprečna starost randomiziranih preiskovancev je bila 52,7 let. Porazdelitev preiskovancev po rasah je bila naslednja: 85 % belcev, 12 % črncev, 1 % Azijcev, < 1 % večrasnih, < 1 % domorodcev Havajev ali drugih pacifiških otokov. Porazdelitev preiskovancev po spolu je bila: 67 % moških in 33 % žensk.

** Delež recidiva je razmerje števila preiskovancev z nezaznavno HCV-RNA na koncu zdravljenja (KZ) in zaznavno HCV-RNA na koncu spremljanja (KS) med preiskovanci, ki so imeli nezaznavno ob KZ in niso imeli manjkajočih podatkov na koncu spremljanja (KS).

*** Prej neodzivni = preiskovanci, ki niso dosegli SVR po vsaj 12 tednih predhodnega zdravljenja s peginterferonom alfa in ribavirinom, a so do 12. tedna dosegli zmanjšanje HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$.

† Prej z recidivom = preiskovanci, ki niso dosegli SVR po vsaj 12 tednih predhodnega zdravljenja s peginterferonom alfa in ribavirinom, a so imeli na koncu zdravljenja nezaznavno HCV-RNA.

‡ Enajst preiskovancev je imelo 4. TZ manjkajoče izvide (HCV-RNA) in niso bili vključeni v rezultate o odzivu med uvajalnimi obdobjem.

** Trajen virološki odziv (SVR): Zadnja razpoložljiva vrednost v obdobju 24. tedna spremljanja (TS) in pozneje. Če takšne vrednosti ni bilo, je bila prenesena vrednost 12. TS. Deleži SVR (pristop: SVR "manjkajoči = neuspeh") 17/80 [21,3 %] PR48, 94/162 [58,0 %] Victrelis-RGT, 106/161 [65,8 %] Victrelis-PR48.

§ Število preiskovancev s cirozo je omejeno (n=39).

Trajen virološki odziv (SVR) pri bolnikih, ki prejemajo podobno zdravljenje do 36. tedna

Preglednica 7 prikazuje trajen virološki odziv v posameznih skupinah pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno, z zgodnjim odzivom (nezaznavna HCV-RNA 8. TZ) ali s poznim odzivom (zaznavna HCV-RNA 8. TZ, vendar kasneje nezaznavna), ki so prejeli podobno zdravljenje do 36. tedna.

Preglednica 7

Trajen virološki odziv (SVR), konec zdravljenja (KZ) in recidiv pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno (bolniki z zgodnjim in poznim odzivom)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Ocena razlike (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95 % IZ]
Bolniki z zgodnjim odzivom (N=144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,3]
KZ %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Recidiv %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Bolniki s poznim odzivom (N=75)			
SVR %, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
KZ %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Recidiv %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Kot konzervativni ukrep z vidika omejenega števila podatkov pri že zdravljenih bolnikih z zgodnjim odzivom priporočamo podaljšanje zdravljenja na 48 tednov in to tako, da po koncu trojne terapije v 36. tednu (kolikor je trajalo zdravljenje v kliničnih študijah v skupinah RTG) sledi 12 tedenska utrjevalna faza zdravljenja s peginterferonom in ribavirinom.

Rezultati iz študije s peginterferonom alfa-2b pri že zdravljenih bolnikih so bili skladni z rezultati iz študije P05101 (glejte poglavje 4.4).

Preiskovalna farmakogenomska analiza IL28B v kliničnih študijah faze 3 z zdravilom Victrelis
Gentetska varianta v bližini gena, ki kodira interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, sprememba iz C v T), je močan napovednik odziva na peginterferon alfa-2b/ribavirin. Varianta *IL28B* rs12979860 je bila genotipizirana pri 653 od 1.048 (62 %) preiskovancev v študiji SPRINT-2 (predhodno nezdravljeni) in pri 259 od 394 (66 %) preiskovancev v študiji RESPOND-2 (predhodno neuspešno zdravljenje) [glejte poglavje 5.1 za opis kliničnih študij]. Rezultate retrospektivne analize v tej podskupini je treba previdno tolmačiti zaradi majhne velikosti vzorca in morebitnih razlik te populacije glede na celotno populacijo iz preskušanja.

Stopnja dodane vrednosti boceprevirja poleg dvojne terapije pri C/C bolnikih je odvisna od verjetnosti za doseg SVR z dvojno terapijo samo. Pri C/C bolnikih, ki so prejeli trojno terapijo, je imelo nezaznavno HCV-RNA do 8. TZ in zato možnost za krajše zdravljenje 89 % predhodno nezdravljenih bolnikov, v primerjavi z 52 % ne-C/C še ne zdravljenih bolnikov.

Preglednica 8

Deleži trajnega virološkega odziva (SVR) glede na *IL28B* rs12979860 genotip

Klinična študija	IL28B rs12979860 genotip	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (predhodno nezdravljeni preiskovanci)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
RESPOND-2 (preiskovanci, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje neuspešno)	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)

*Prosimo, glejte opise kliničnih preskušanj v poglavju 5.1 za vsako skupino zdravljenja.

Trenutno še preiskujejo, ali lahko na podlagi zgodnjega virološkega odziva na zdravljenje in/ali *IL28B* genotipa zanesljivo identificiramo bolnike, pri katerih ne bo pomembne koristi zdravljenja z boceprevirjem (večjega deleža SVR ali krajšega zdravljenja) poleg dvojnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Victrelis za vse skupine pediatrične populacije s kroničnim virusnim hepatitisom C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Boceprevir se je po zaužitju absorbiral z medianim t_{max} 2 uri. AUC, C_{max} in C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja so se povečevale manj kot sorazmerno odmerku, individualne izpostavljenosti pri 800 mg in 1.200 mg pa so se bistveno prekrivale, kar kaže zmanjšano absorpcijo pri večjih odmerkih. Kopičenje je minimalno, farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po približno 1 dnevni uporabi trikrat na dan.

Pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli samo 800 mg trikrat na dan, so izpostavljenost boceprevirju opredeljevale AUC(τ) 6.147 ng.h/ml, C_{max} 1.913 ng/ml in C_{min} 90 ng/ml. Farmakokinetični rezultati so bili pri zdravih preiskovancih in preiskovancih, okuženih s HCV, podobni.

Absolutna biološka uporabnost zdravila Victrelis ni bila raziskana.

Vpliv hrane na absorpcijo po peroralni uporabi

Zdravilo Victrelis je treba zaužiti s hrano. Hrana je pri uporabi odmerka 800 mg trikrat na dan povečala izpostavljenost boceprevirju za do 60 %, če je bil zaužit ob obroku, v primerjavi z zaužitjem na tešče. Na biološko uporabnost boceprevirja ne vpliva vrsta obroka (npr. zelo masten v primerjavi z malo mastnim) in tudi ne, ali je zaužit 5 minut pred jedjo, med jedjo ali takoj po koncu obroka.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve boceprevirja (V_d/F) je v stanju dinamičnega ravnovesja približno 772 l. Vežava na humane beljakovine v plazmi je po enkratnem odmerku 800 mg zdravila Victrelis približno 75 %. Boceprevir se uporablja kot približno enaka mešanica dveh diastereomer, ki se v plazmi hitro medsebojno pretvarjata. V stanju dinamičnega ravnovesja je delež izpostavljenosti obema diastereoizomerama približno 2:1, pri čemer je prevladujoča diastereomera farmakološko aktivna.

Biotransformacija

Študije *in vitro* kažejo, da se boceprevir primarno presnovi po aldo-ketoreduktazni (AKR) poti v ketonske reducirane presnovke, ki so proti HCV neaktivni. Po enkratnem peroralnem odmerku 800 mg ^{14}C -boceprevirja je bilo v obtoku največ presnovkov, ki so bili mešanica diastereomer ketonskih reduciranih presnovkov, s približno 4-krat večjo povprečno izpostavljenostjo, kot je izpostavljenost boceprevirju. V manjši meri se boceprevir presnovi tudi oksidativno s CYP3A4/5.

Izločanje

Boceprevir se izloča s povprečnim plazemskim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) približno 3,4 ure. Boceprevir ima povprečen celotni telesni očistek (CL/F) približno 161 l/uro. Po enkratnem peroralnem odmerku 800 mg ^{14}C -boceprevirja se je približno 79 % odmerka izločilo v blatu in 9 % v urinu; približno 8 % uporabljenega radioaktivnega ogljika se je kot boceprevir izločilo v blatu in 3 % v urinu. Podatki kažejo, da se boceprevir izloča primarno preko jeter.

Posebne populacije

Okvara jeter

V študiji pri bolnikih z različnimi stopnjami stabilne kronične okvare jeter (blago, zmerno in hudo) niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Zdravilo Victrelis je v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom kontraindicirano pri bolnikih s cirozo, ki imajo oceno po Child-Pughu > 6 (razred B in C) (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Med bolniki s končno odpovedjo ledvic in zdravimi preiskovanci niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih. Boceprevir se ne odstrani z dializo. Tem bolnikom in bolnikom z okvaro ledvic (ne glede na stopnjo) odmerka ni treba prilagoditi.

Spol

Pri odraslih bolnikih v študijah faze III niso ugotovili s spolom povezanih farmakokinetičnih razlik.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza zdravila Victrelis je pokazala, da rasa nima nobenega opaznega vpliva na izpostavljenost.

Starost

Populacijska farmakokinetična analiza zdravila Victrelis je pokazala, da starost nima nobenega opaznega vpliva na izpostavljenost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V *in vitro* študiji na pasjih Purkinijevih vlaknih je boceprevir podaljšal akcijski potencial obratno sorazmerno s frekvenco. Klinični pomen ostaja negotov.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov boceprevirja so pri podganah ugotovili degeneracijo mod pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile manjše od tistih pri človeku med uporabo priporočenega terapevtskega odmerka za človeka. Pri miših ali opicah tega niso opazili.

Boceprevir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* ali *in vivo*, vključno s preizkusom mutagenosti pri bakterijah, preizkusom na humanih limfocitih periferne krvi in mikrojedrnim preizkusom pri miših.

V 2-letnih študijah kancerogenosti niso opazili kancerogenih učinkov, vendar pa se je pojavnost hepatocelularnih adenomov pri miših povečala ob sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 5,7-krat večje kot pri človeku med uporabo priporočenega terapevtskega odmerka, kar pa ni bilo statistično značilno. Pri podganah niso ugotovili karcinomov ali adenomov. Tumorji jetrnih celic veljajo za posledico encimske indukcije in zato niso pomembni za človeka.

Pokazalo se je, da boceprevir/iz zdravila izvirajoče spojine prehajajo v mleko doječih podgan. Ocenjujejo, da je izpostavljenost boceprevirju pri človeških dojenčkih manj kot 1 % odmerka.

Pri podganah je boceprevir reverzibilno vplival na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj pri podganjih samicah pri izpostavljenosti, ki je bila 1,2-krat tolikšna, kot je izpostavljenost človeka pri priporočenem terapevtskem odmerku. Zmanjšano plodnost so opazili tudi pri podganjih samcih, najverjetneje zaradi degeneracije testisov. Pokazalo se je, da boceprevir pri odmerkih, ki so toksični za matere, nima vpliva na plod ali teratogenega potenciala ne pri podganah ne pri kuncih.

Podatki, pridobljeni pri podganjih mladičih, kažejo, da je farmakokinetični profil boceprevirja lahko drugačen kot pri odraslih podganah, možno zaradi nezrelosti nekaterih metabolnih poti. Kliničnih pediatričnih podatkov o izpostavljenosti ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

- natrijev lavrilsulfat
- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- premreženi natrijev karmelozat
- predgelirani škrob
- magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)
- rdeči železov oksid (E172)

Rdeče črnilo za tisk, ki vsebuje:
šelak
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjevanje v lekarni

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjevanje pri bolniku

- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C) do izteka roka uporabnosti.
ALI
- Shranjujte izven hladilnika pri temperaturi do 30 °C ne več kot 3 mesece in do izteka roka uporabnosti. Po tem je treba zdravilo zavreči.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega poliklorotrifluoroetilena/PVC/aluminija, ki vsebujejo 4 trde kapsule na jamico pretisnega omota. Vsaka jamica je s toplotnim pečatenjem zaprta z odstranljivo prevleko; na enem pretisnem omotu so 3 jamice.

Multi pakiranje, ki vsebuje 336 (4 zgibanke po 84) trdih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/704/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 18. julij 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. julij 2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>