

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Victrelis 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje boceprevirum 200 mg.

Pomocné látky: jedna tobolka obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolka má žlutavě-hnědý neprůsvitný kryt s červeným inkoustem vytištěným logem "MSD" a bělavé neprůsvitné tělo s červeným inkoustem vytištěným kódem "314".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Victrelis je indikován k léčbě infekce chronickou hepatitidou C (CHC) genotypu 1 v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater, kteří nebyli dříve léčeni, nebo u kterých selhala předchozí léčba. Viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Victrelis má být zahajována a dále sledována lékařem, který má s léčbou chronické hepatitidy C zkušenosti.

Dávkování

Victrelis musí být podáván v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. Před zahájením léčby přípravkem Victrelis je nutné nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku obsahujícího peginterferon alfa a ribavirin (PR).

Doporučená dávka přípravku Victrelis je 800 mg podávána perorálně třikrát denně (3xd) s jídlem (hlavní jídlo nebo lehká svačina). Maximální denní dávka přípravku Victrelis je 2 400 mg. Podání bez jídla může být spojeno se ztrátou účinnosti kvůli suboptimální expozici.

Pacienti bez cirhózy, kteří nebyli dříve léčeni nebo u kterých selhala předchozí léčba

Následující doporučení dávkování se liší u některých podskupin od dávkování v klinických hodnoceních fáze 3 (viz bod 5.1).

Tabulka 1

Délka léčby s použitím postupů léčby podle odpovědi (Response-Guided Therapy, RGT) u pacientů bez cirhózy, kteří nebyli dříve léčeni nebo u kterých selhala předchozí léčba interferonem a ribavirinem

	HODNOCENÍ* (Výsledek HCV-RNA [†])		ČINNOST
	Léčebný týden (TW 8)	Léčebný týden 24 (TW 24)	
Dříve neléčení pacienti	Nedetekovatelné	Nedetekovatelné	<i>Délka léčby = 28 týdnů</i> 1. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin po dobu 4 týdnů a pak 1. Pokračujte režimem tří léků (peginterferon alfa a ribavirin [PR]+Victrelis) a ukončete léčbu během léčebného týdne 28 (Treatment Week 28, TW 28).
	Detekovatelné	Nedetekovatelné	<i>Délka léčby = 48 týdnů[‡]</i> 1. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin po dobu 4 týdnů a pak 2. Pokračujte režimem tří léků (PR+Victrelis) a ukončete léčbu během TW 36 a pak 3. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin a ukončete léčbu během TW 48
Pacienti, u kterých selhala předchozí léčba	Nedetekovatelné	Nedetekovatelné	<i>Délka léčby = 48 týdnů</i> 1. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin po dobu 4 týdnů a pak 2. Pokračujte režimem tří léků (PR+Victrelis) a ukončete léčbu během TW 36 a pak 3. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin a ukončete léčbu během TW 48.
	Detekovatelné	Nedetekovatelné	
<p>*Pravidla ukončení Pokud má pacient v TW 12 hladiny ribonukleové kyseliny viru hepatitidy C (HCV-RNA) vyšší nebo rovné 100 IU/ml; ukončete režim tří léků v TW 12. Pokud má pacient potvrzenou, detekovatelnou HCV-RNA v TW 24; ukončete režim tří léků v TW 24.</p> <p>[†] V klinických hodnoceních byla HCV-RNA v plazmě měřena metodou Roche COBAS Taqman 2.0 s limitem pro detekci 9,3 IU/ml a limitem pro kvantifikaci 25 IU/ml. [‡] Tento režim byl testován pouze u subjektů, u kterých selhala předchozí léčba, a u kterých byla pozdní odpověď (viz bod 5.1).</p>			

Všichni pacienti s cirhózou a non-respondenti:

- Doporučená délka léčby je 48 týdnů: 4 týdny dvojitě léčby peginterferonem alfa + ribavirin + 44 týdnů trojitě léčby peginterferonem alfa + ribavirin + Victrelis. (Více informací naleznete v Tabulce 1, "Pravidla ukončení" pro všechny pacienty.)
 - Délka trvání trojitě léčby po prvních 4 týdnech dvojitě léčby by neměla být kratší než 32 týdnů. Pokud pacient léčbu netoleruje, má se vzhledem k vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků při užívání přípravku Victrelis (zejména anémie) zvážit pokračování v dvojitě léčbě po 12 týdnů místo finální 12 týdenní trojitě léčby (viz body 4.8 a 5.1).

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechá dávku a do další dávky zbývá méně než 2 hodiny, má se zapomenutá dávka vynechat.

Jestliže pacient vynechá dávku a do další dávky zbývá 2 a více hodin, pacient má užít vynechanou dávku s jídlem a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu.

Snížení dávky

Snížení dávky přípravku Victrelis se nedoporučuje.

Jestliže se u pacienta objeví závažný nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí s peginterferonem alfa a/nebo ribavirinem, dávka peginterferonu alfa a/nebo ribavirinu by se měla snížit. Doplňkové informace o tom, jak snížit dávku a/nebo přerušit použití peginterferonu alfa a/nebo ribavirinu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku obsahujícího peginterferon alfa a ribavirin. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.

Zvláštní populace

Renální poškození

U pacientů s jakýmkoli stupněm renálního poškození není nutná úprava dávkování přípravku Victrelis (viz bod 5.2).

Jaterní poškození

U pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou jaterní poškození není nutná úprava dávkování přípravku Victrelis. Přípravek Victrelis nebyl hodnocen u pacientů s dekompenzovanou cirhózou (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis u dětí mladších 18 let věku nebyly zatím stanoveny. Nejsou dostupny žádné údaje.

Starší pacienti

Klinické studie přípravku Victrelis nezahrnovaly dostatečné množství subjektů ve věku 65 let a více ke stanovení, zda reagují jinak, než mladší subjekty. Podle klinických zkušeností nebyly nalezeny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími pacienty (viz bod 5.2).

Způsob podání

K získání tvrdých tobolek je nutno odloupnout folii z blistru. Victrelis se užívá perorálně s jídlem (hlavním jídlem nebo lehkou svačinou).

4.3 Kontraindikace

Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem je kontraindikován u:

- Pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku.
- Pacientů s autoimunitní hepatitidou.
- Pacientů, kterým jsou současně podávány látky, které jsou velmi závislé na vylučování CYP3A4/5 a jejichž vyšší plazmatické koncentrace souvisí se závažnými a/nebo život

ohrožujícími stavy, jako je například perorálně podávaný midazolam a triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin, inhibitory tyrosinkinázy a námelové alkaloidy (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin) (viz bod 4.5).

- Těhotenství (viz bod 4.6).

Doplňkové informace o peginterferonu alfa a ribavirinu naleznete v jejich Souhrnu údajů o přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anémie

Nástup anémie byl hlášen při léčbě peginterferonem alfa a ribavirinem během TW4. Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa a ribavirinu je spojeno s dalším snížením koncentrace hemoglobinu oproti standardní léčbě o přibližně 1 g/dl v TW8 (viz bod 4.8). Před léčbou, v TW 4, TW 8 a poté, bude-li to klinicky vhodné, se má provádět vyšetření kompletního krevního obrazu. Bude-li hladina hemoglobinu < 10 g/dl (nebo < 6.2 mmol/l) může být nutné zahájení léčby anémie (viz bod 4.8).

Doporučení ohledně snížení dávky a/nebo přerušování dávkování nebo ukončení léčby ribavirinem hledejte, prosím, v Souhrnu údajů o přípravku obsahujícího ribavirin.

Neutropenie

Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu vedlo k vyššímu výskytu neutropenie stupně 3-4 ve srovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samotným (viz bod 4.8).

Četnost těžkých nebo život ohrožujících infekcí má tendenci být vyšší v rameni přípravku Victrelis než v rameni kontrolním. Počty neutrofilů mají být proto zkontrolovány před zahájením léčby a pravidelně poté. Je doporučováno včasné zhodnocení a léčba infekcí.

Kombinované užívání s peginterferonem alfa-2a v porovnání s alfa-2b:

Kombinace přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem je spojována s vyšším stupněm neutropenie (včetně stupně 4) a vyšším výskytem infekcí ve srovnání s kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem.

Prosím, přečtěte si Souhrn údajů o přípravku obsahujícího peginterferon alfa.

Léky obsahující drospirenon

Pozornost má být věnována pacientům užívajícím léky obsahující drospirenon se stavy, které mají vyšší riziko vzniku hyperkalemie nebo pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika. Má se zvážit alternativní antikoncepce (viz bod 4.5).

Použití u non-respondentů

Na základě retrospektivních analýz prováděných s rekvalifikací jejich virologické odpovědi v léčebném týdnu 4 (za použití úvodní periody peginterferonem alfa/ribavirinem) mohou non-respondenti ve srovnání s výchozím stavem profitovat z přidání přípravku Victrelis k dvojité terapii. Nicméně z retrospektivní analýzy to nemůže být spolehlivě kvantifikováno. Navíc je třeba definovat budoucí optimální léčbu non-respondentů, která může v budoucnu vyžadovat antivirové kombinace.

Monoterapie inhibítorem HCV proteázy

Na základě výsledků klinických studií se nesmí přípravek Victrelis používat samostatně v důsledku vysoké pravděpodobnosti vzniku vyšší rezistence bez současného použití kombinace anti-HCV léčby (viz bod 5.1).

Není známo, jaký účinek bude mít přípravek Victrelis na působení následně podávaných inhibitorů HCV proteáz, včetně opakované léčby přípravkem Victrelis.

Použití u pacientů s HIV koinfekcí

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 nebyly stanoveny u pacientů se současnou infekcí virem lidské imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) a HCV. Klinická studie právě probíhá.

Použití u pacientů s HBV koinfekcí

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 nebyly zkoumány u pacientů se současnou infekcí virem hepatitidy B (HBV) a HCV.

Použití u pacientů s transplantovanými orgány

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 u příjemců transplantovaných jater nebo jiných orgánů nebyly zkoumány.

Použití u pacientů s HCV jiného genotypu než genotypu 1

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C jiného genotypu než genotypu 1 nebyly zkoumány.

Použití u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba inhibitory HCV proteázy

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba přípravkem Victrelis nebo jinými inhibitory HCV proteázy, nebyly zkoumány.

Silné induktory CYP3A4

Současné užívání přípravku Victrelis se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) není doporučeno (viz bod 4.5).

Použití u pacientů se vzácnými hereditárními chorobami

Victrelis obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, hereditární deficiencie laktázy nebo malabsorpce glukózy-galaktózy by neměli tento lék užívat.

Proarytmické účinky:

Dostupné údaje (viz bod 5.3) vyžadují opatrnost u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu (vrozený dlouhý QT, hypokalemie).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Victrelis je silným inhibitory CYP3A4/5. Expozice lékům metabolizovaným primárně CYP3A4/5 se může při podávání s přípravkem Victrelis zvyšovat, a to může zvýšit nebo prodloužit jejich léčebné a nežádoucí účinky (viz tabulka 2). Victrelis neinhibuje ani neindukuje jiné enzymy CYP450.

Boceprevir se *in vitro* ukázal být P-gp a rezistentním proteinem nádorových buněk prsu (breast cancer resistant protein-BCRP). Je zde možnost že inhibitory těchto transportérů budou zvyšovat koncentraci bocepreviru; klinický význam těchto interakcí není znám.

Victrelis je částečně metabolizován CYP3A4/5. Současné podávání přípravku Victrelis s léky, které indukují nebo inhibují CYP3A4/5, může zvýšit nebo snížit účinek přípravku Victrelis. (viz bod 4.4) Victrelis je v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem kontraindikován při současném podávání s léky, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A4/5, a jejichž zvýšené plazmatické koncentrace souvisí se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami; tyto látky zahrnují například perorálně podávaný midazolam a triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin a inhibitory tyrosinkinázy a námelové alkaloidy (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin) (viz bod 4.3).

Boceprevir je primárně metabolizován aldoketoreduktázou (AKR). Ve studiích zkoumajících interakce léčiv, vedené s inhibitory AKR diflunisalem a ibuprofenem, se expozice bocepreviru nezvýšila na klinicky významné hodnoty. Victrelis může být podáván spolu s inhibitory AKR.

Současné podávání přípravku Victrelis s rifampicinem nebo antikonvulzivy (jako je fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin) může významně snížit plazmatickou expozici přípravku Victrelis. Nejsou k dispozici žádné údaje, proto se nedoporučuje kombinovat boceprevir s těmito léky (viz bod 4.4).

Opatrnosti je třeba dbát u léků prodlužujících QT interval, jako jsou amiodaron, chinidin, methadone, pentamidine a některá neuroleptika.

Tabulka 2
Údaje o farmakokinetických interakcích

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce* (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<i>ANTIINFECTIVA</i>		
Antimykotika		
Ketokonazol (ketokonazol 400 mg dvakrát denně + Victrelis 400 mg v jediné dávce)	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A	Je nutná opatrnost pokud je boceprevir kombinován s ketokonazolem nebo azolovými antimykotiky (itraconazol, posakonazol, vorikonazol).
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nebylo zkoumáno	
Antiretrovirotika		
<i>Inhibitory nukleosidové reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir (tenofovir 300 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↔ 8% ^{**} boceprevir C _{max} ↔ 5% boceprevir C _{min} ↔ 8% tenofovir AUC ↔ 5% tenofovir C _{max} ↑ 32%	Není nutná úprava dávkování přípravku Victrelis nebo tenofovir.
<i>Inhibitory nenukleosidové reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
Efavirenz (efavirenz 600 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↔ 19% ^{**} boceprevir C _{max} ↔ 8% boceprevir C _{min} ↓ 44% efavirenz AUC ↔ 20% efavirenz C _{max} ↔ 11%	Minimální plazmatické koncentrace přípravku Victrelis se při podávání s efavirenzem snížily. Klinický výsledek tohoto zaznamenaného snížení nejnižších koncentrací přípravku Victrelis nebyl přímo zhodnocen.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce* (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<i>Inhibitory HIV proteázy (PI)</i>		
Ritonavir (ritonavir 100 mg denně + Victrelis 400 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↔ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↔ 4%	Nyní nejsou dostupné údaje pro použití ritonaviru jako boosteru v kombinaci s inhibitory proteáz. Teoreticky se neočekává, že kombinace bocepreviru s inhibitory proteáz/ritonavirem bude mít za následek klinicky významné interakce. Nicméně dokud se čeká na dodatečné údaje, je zapotřebí určité opatrnosti při podávání bocepreviru spolu s inhibitory HIV proteáz/ritonavirem.
<i>Inhibitor integrázy</i>		
Raltegravir	Nebylo zkoumáno	Na základě teoretických údajů se neočekává, že kombinace bocepreviru a raltegraviru bude mít za následek klinicky významné interakce. Nicméně dokud se čeká na dodatečné údaje, je zapotřebí určité opatrnosti při používání této kombinace.
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Drospirenon/ethinylestradiol: (drospirenon 3 mg denně + ethinylestradiol 0,02 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C _{max} ↑ 57% ethinylestradiol AUC ↓ 24% ethinylestradiol C _{max} ↔ (drospirenon - CYP3A4/5 inhibice)	Opatrnosti je třeba dbát u pacientů se stavy, které predisponují k hyperkalemii, nebo u pacientů užívajících kalium šetřící diuretika (viz bod 4.4). U těchto pacientů se má zvážit používání jiné antikoncepce.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce* (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<i>SEDATIVA</i>		
<p>Midazolam (perorální podávání) (4 mg v jediné perorální dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně)</p> <p>Triazolam (perorální podávání)</p>	<p>midazolam AUC ↑ 430% midazolam C_{max} ↑ 177% (CYP3A4/5 inhibice)</p> <p>Interakce nebyla studována (inhibice CYP3A4/5)</p>	<p>Současné podávání perorálního midazolamu a perorálního triazolamu s přípravkem Victrelis je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
<p>Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenózní podávání)</p>	<p>Interakce nebyly zkoumány (CYP3A4/5 inhibice)</p>	<p>V průběhu současného podávání přípravku Victrelis s intravenózními benzodiazepiny (alprazolam, midazolam, triazolam) je nutné přísné klinické sledování respirační deprese a/nebo déletrvající sedace. Má se zvážit úprava dávkování benzodiazepinů.</p>
<p><i>Imunosupresiva</i></p>	<p>Nebylo zkoumáno</p>	<p>Doporučuje se terapeutické monitorování, pokud se přípravek Victrelis podává spolu se substráty CYP3A4/5, které mají úzké terapeutické okno (např. s takrolimem, cyklosporinem). Individuální pacienti mohou při zahájení či ukončení podávání přípravku Victrelis vyžadovat další titraci dávky svého imunosupresiva, aby byly zaručeny klinicky účinné hladiny v krvi.</p>
<p><i>Statiny</i> (např. simvastatin a atorvastatin.)</p>	<p>Nebylo zkoumáno</p>	<p>Doporučuje se terapeutické monitorování, pokud se přípravek Victrelis podává spolu se simvastatinem nebo atorvastatinem, substráty CYP3A4/5, které mají úzké terapeutické okno. Individuální pacienti mohou při zahájení či ukončení podávání přípravku Victrelis vyžadovat další titraci dávky svého statinu, aby byly zaručeny klinicky účinné hladiny v krvi.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce* (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<i>Methodon</i>	Nebylo zkoumáno	Doporučuje se terapeutické monitorování, pokud se přípravek Victrelis podává spolu se substráty CYP3A4/5, které mají úzké terapeutické okno. Individuální pacienti mohou při zahájení či ukončení podávání přípravku Victrelis vyžadovat další titraci dávky svého methadonu, aby byly zaručeny klinicky účinné hladiny v krvi.
<p>* Interakce přípravku Victrelis s jinými léčivými přípravky (změna odhadovaného průměrného poměru přípravku Victrelis v kombinaci se současným podáváním léku/přípravku Victrelis samostatně): ↓ odpovídá poklesu odhadovaného průměrného poměru o > 20%; ↑ odpovídá zvýšení odhadovaného průměrného poměru o > 25%; žádný účinek (↔) odpovídá snížení odhadovaného průměrného poměru o ≤ 20% nebo zvýšení odhadovaného průměrného poměru o ≤ 25%.</p> <p>** 0-8 hodin</p>		

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Victrelis v kombinaci s ribavirinem a peginterferonem alfa je kontraindikován u žen, které jsou těhotné (viz bod 4.3).

U potkanů a králíků nebyly zaznamenány účinky na vývoj plodu (viz bod 5.3). O použití přípravku Victrelis u těhotných žen neexistují žádné údaje.

Léčení pacienti/léčené pacientky a jejich partnerky/partneři musí po dobu užívání bocepreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem používat dvě účinné formy antikoncepce. Doplňkové informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku obsahujícího ribavirin a peginterferon alfa.

Kojení

Boceprevir/jeho metabolity se vylučují do mléka potkanů (viz bod 5.3). Není známo, zda se boceprevir vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/děti nemůže být vyloučeno.

Je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/vysadit léčbu přípravkem Victrelis při uvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje o účinku přípravku Victrelis na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. U potkanů, nikoliv však u myší a opic, byly pozorovány účinky na fertilitu a Sertoliho buňky. Klinické údaje (analýza spermatu a hladin inhibinu B [glykoprotein tvořený Sertoliho buňkami – používaný jako zástupný ukazatel funkce varlat]) neprokázaly žádné známky změny funkce varlat. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanů prokázaly účinky bocepreviru/jeho metabolitů na fertilitu, které jsou u samic reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinovaná léčba přípravkem Victrelis, peginterferon alfa a ribavirin může ovlivnit schopnost některých pacientů řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, že byla hlášena únava, závratě, synkopa, kolísání krevního tlaku a rozmazané vidění (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Profil bezpečnosti na základě přibližně 1 500 pacientů s kombinovanou léčbou přípravkem Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin byl založen na souhrnných údajích o bezpečnosti ze dvou klinických hodnocení u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba (viz bod 5.1).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly únava, anémie (viz bod 4.4), nauzea, bolesti hlavy a disgeuzie.

Nejčastějšími důvody snížení dávky byla anémie, ke které docházelo častěji u subjektů užívajících kombinaci přípravku Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin, než u subjektů užívajících peginterferon alfa-2b a ribavirin samostatně.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (viz tabulka 3). V každé třídě orgánového systému jsou pod nadpisem uvedeny nežádoucí účinky s četností s použitím kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabulka 3
Nežádoucí účinky kombinace přípravku Victrelis a peginterferonu alfa-2b a ribavirinu hlášené v průběhu klinických hodnocení^{† a ‡}

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Časté:	Bronchitida*, celulitida*, herpes simplex, chřipka, mykotická infekce v ústech, sinusitida
Méně časté:	Gastroenteritida*, pneumonie*, stafylokoková infekce*, kandidóza, infekce ucha, kožní mykotická infekce, nazofaryngitida, onychomykóza, faryngitida, infekce respiračního traktu, rinitida, kožní infekce, infekce močového systému
Vzácné:	Epiglotitida*, zánět středního ucha, sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Vzácné:	Novotvar štítné žlázy (noduly)
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anémie*, neutropenie*
Časté:	Leukopenie*, trombocytopenie*
Méně časté:	Hemoragická diatéza, lymfadenopatie, lymfopenie
Vzácné:	Hemolýza
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Sarkoidóza*, porfyrie neakutní
Endokrinní poruchy	
Časté:	Struma, hypotyreóza
Méně časté:	Hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Snížení chutí k jídlu*
Časté:	Dehydratace*, hyperglykemie*, hypertriglyceridemie, hyperurikemie
Méně časté:	Hypokalemie*, poruchy příjmu potravy, diabetes mellitus, dna, hyperkalcemie

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Úzkost*, deprese*, nespavost, podrážděnost
Časté:	Emocionální labilita, agitace, poruchy libida, změny nálady, poruchy spánku
Méně časté:	Agresivita*, vražedné myšlenky*, panická ataka*, paranoia*, zneužívání látek*, sebevražedné myšlenky*, abnormální chování, vztek, apatie, stavy zmatenosti, změny mentálního stavu, neklid
Vzácné:	Bipolární poruchy*, dokončená sebevražda*, pokus o sebevraždu*, sluchové halucinace, zrakové halucinace, psychiatrická dekompenzace
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Závratě*, bolesti hlavy*
Časté:	Hypestézie*, parestézie*, synkopa*, amnezie, poruchy pozornosti, poruchy paměti, migréna, parosmie, třes, závratě
Méně časté:	Periferní neuropatie*, kognitivní poruchy, hyperestézie, letargie, ztráta vědomí, mentální porucha, neuralgie, presynkopa
Vzácné:	Mozková ischemie*, encefalopatie
Poruchy oka	
Časté:	Suché oči, retinální exsudáty, rozostřené vidění, poruchy vidění
Méně časté:	Retinální ischemie*, retinopatie*, abnormální pocit v oku, konjunktivální krvácení, konjunktivitida, bolesti oka, svědění očí, otok očí, otok očních víček, zvýšené slzení, oční hyperemie, fotofobie
Vzácné:	Papiloedém
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Tinitus
Méně časté:	Hluchota*, ušní potíže, poruchy sluchu
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace
Méně časté:	Tachykardie*, arytmie, kardiovaskulární choroby
Vzácné:	Akutní infarkt myokardu*, síňová fibrilace*, ischemická choroba srdeční*, perikarditida*, perikardiální efuze
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze*, hypertenze
Méně časté:	Hluboká žilní trombóza*, návaly, bledost, studená akra
Vzácné:	Žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Kašel*, dušnost*
Časté:	Epistaxe, nosní kongesce, orofaryngeální bolest, kongesce sliznice respiračního traktu a vedlejších nosních dutin, pískoty
Méně časté:	Pleuritická bolest*, plicní embolie*, sucho v hrdle, dysfonie, zvýšená sekrece horních cest dýchacích, tvorba puchýřů v orofaryngu
Vzácné:	Pleurální fibróza*, ortopnoe, respirační selhání

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem*, nauzea*, zvracení*, sucho v ústech, dysgeuzie
Časté:	Bolesti břicha*, bolesti horní části břicha*, konstipace*, gastroezofageální refluxní choroba*, hemoroidy*, abdominální potíže, abdominální distenze, anorektální potíže, aftózní stomatitida, cheilitida, dyspepsie, flatulence, glosodynie, tvorba vředů v dutině ústní, bolesti v ústech, stomatitida, choroby zubů
Méně časté:	Bolesti dolní části břicha*, gastritida*, pankreatitida*, anální svědění, kolitida, dysfagie, změny barvy stolice, časté střevní pohyby, krvácení z dásní, bolesti dásní, gingivitida, glositida, suché rty, odynofagie, proktalgie, rektální krvácení, hypersekrece slinných žláz, citlivost zubů, změny barvy jazyka, ulcerace jazyka
Vzácné:	Nedostatečnost pankreatu
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Hyperbilirubinemie
Vzácné:	Cholecystitida*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté:	Alopecie, suchá kůže, svědění, vyrážka
Časté:	Dermatitida, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, periferní edém, psoriáza, erytematózní vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka, kožní léze
Méně časté:	Fotosenzitivní reakce, kožní vředy, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie
Časté:	Bolesti zad*, bolesti končetin*, svalové spazmy, svalová slabost, bolesti krku
Méně časté:	Muskuloskeletální bolesti hrudi*, artritida, bolesti kostí, otok kloubů, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Polakisurie
Méně časté:	Dysurie, nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Erektální dysfunkce
Méně časté:	Amenorea, menoragie, metroragie
Vzácné:	Aspermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Astenie*, třesavka, únava*, pyrexie*, příznaky podobné chřipce
Časté:	Tlak na hrudi*, bolesti na hrudi*, malátnost*, pocity změny tělesné teploty, suchost sliznic, bolest
Méně časté:	Abnormální pocity, poruchy hojení, nekardiální bolest na hrudi
Vícenásobná vyšetření	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Méně časté:	Srdeční šelest, zvýšení srdeční frekvence
<p>* Zahrnuje nežádoucí účinky, které mohou být závažné dle investigátora klinického hodnocení.</p> <p>† Vzhledem k tomu, že se Victrelis předepisuje s peginterferonem alfa a ribavirinem, nahlédněte, prosím, také do příslušných Souhrnů údajů o přípravku obsahujícího peginterferon alfa a ribavirin.</p> <p>‡ Reakce v místě vpichu nebyly zahrnuty, protože Victrelis se podává perorálně.</p>	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anémie (viz bod 4.4)

Anémie byla zaznamenána u 49% subjektů léčených kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem ve srovnání s 29% subjektů, které byly léčeny peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně. Victrelis byl spojen s dalším snížením koncentrace hemoglobinu o přibližně 1 g/dl (viz bod 4.4). Průměrné snížení hodnot hemoglobinu od počátku bylo vyšší u dříve léčených pacientů ve srovnání s pacienty, kteří nebyli dříve léčeni. K úpravě dávkování v důsledku anémie/hemolytické anémie docházelo dvakrát častěji u pacientů léčených kombinací přípravku Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin (26%) ve srovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně (13%). V klinických studiích byl podíl subjektů léčených pro anémii erythropoetinem v rameni s přípravkem Victrelis 43 % (667/1 548) ve srovnání s 24 % (131/547) subjektů v rameni užívajícím peginterferon alfa-2b a ribavirin samostatně. Podíl subjektů s anémií léčených transfuzí činil 3% subjektů ve skupině s přípravkem Victrelis ve srovnání s < 1% subjektů léčených peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně.

Neutrofilů (viz bod 4.4)

Poměr subjektů se sníženým počtem neutrofilů byl vyšší v rameni s přípravkem Victrelis ve srovnání se subjekty, které užívaly pouze peginterferon alfa-2b a ribavirin. Podíl pacientů s neutropenií stupně 3-4 (počet neutrofilů < 0,75 x10⁹/l) byl vyšší u pacientů léčených boceprevirem (29 %) než u pacientů léčených placebem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (17 %). Sedm procent subjektů užívajících kombinaci přípravku Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin mělo počet neutrofilů < 0,5 x 10⁹/l (neutropenie stupně 4) ve srovnání se 4 % subjektů léčenými pouze peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. Čtrnáct procent subjektů užívajících kombinaci přípravku Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin mělo neutropenii stupně 4 ve srovnání s 3% subjektů, kteří byli léčeni pouze peginterferonem alfa-2b a ribavirinem.

Kombinované použití s peginterferonem alfa-2a viz příslušná část v bodu 4.4.

Trombocyty

Počet trombocytů byl u subjektů v rameni s přípravkem Victrelis nižší (3 %) ve srovnání se subjekty užívající pouze peginterferon alfa-2b a ribavirin samostatně (1 %). V obou léčebných ramenech byli pacienti s cirhózou vystaveni většímu riziku rozvoje trombocytopenie stupně 3-4 oproti pacientům bez cirhózy.

Další laboratorní nálezy

Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu bylo spojeno s vyšším výskytem zvýšené kyseliny močové, trygliceridů a cholesterolu v celkovém porovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně.

4.9 Předávkování

Denní dávky 3 600 mg byly užívány zdravými dobrovolníky po 5 dní bez nežádoucích symptomatických účinků. Neexistuje specifické antidotum pro předávkování přípravkem Victrelis. Léčba předávkování přípravkem Victrelis má sestávat z obecných podpůrných opatření, včetně sledování životních funkcí a sledování pacientova klinického stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Boceprevir-je inhibitor HCV NS3 proteázy. Boceprevir se kovalentně, ale reverzibilně váže na aktivní místo proteázy NS3 - serin (Ser139) pomocí (alfa)-ketoamidové funkční skupiny, aby inhiboval virovou replikaci v buňkách hostitele infikovaných HCV.

Antivirový účinek v buněčné kultuře

Antivirový účinek bocepreviru byl hodnocen v biochemické analýze pomalu se vážících inhibitorů NS3 proteázy a v systému replikonu HCV genotypu 1a a 1b. V 72 hodinové analýze buněčné kultury byla hodnota IC₅₀ a IC₉₀ proti různým replikonům genotypu 1b pro boceprevir v rozmezí 200 až 600 nM a respektive 400 až 900 nM. Ztráta replikace RNA se zdá být prvního řádu s ohledem na dobu léčby. Léčba při IC₉₀ po dobu 72 hodin vedla k poklesu RNA replikonu o 1-log. Delší expozice vedla k poklesu hladiny RNA o 2-log v den 15. U replikonu genotypu 1a byly hodnoty IC₅₀ a IC₉₀ pro boceprevir 900 nM, respektive 1 400 nM.

Zhodnocení různých kombinací bocepreviru a interferonu alfa-2b, které vedlo k 90% supresi RNA replikonu, prokázalo aditivitu účinku; synergický nebo antagonistický účinek nebyl zaznamenán.

Rezistence

Rezistence k bocepreviru byla charakterizována v biochemických a replikačních analýzách. Podle testování replikonu účinnost bocepreviru snižovaly (2 – 16 krát) následující hlavní varianty aminokyselin související s rezistencí (resistance-associated amino acid variants, RAVs): V36M, T54A, R155K, A156S a V170A. Ztráta účinnosti (> 50 krát) byla zaznamenána u variant aminokyselin souvisejících s rezistencí: A156T. Za povšimnutí stojí, že replikony nesoucí A156T variantu jsou méně zdatné, než replikony nesoucí jiné RAVs. Obdobné výsledky byly s boceprevirem získány v *in vitro* enzymatických studiích NS3, kde účinnost snižovaly (2krát až 17krát) varianty RAVs V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S a V170A. Snížení účinnosti spojené s variantou A156T bylo > 50ti násobné. Násobek zvýšení rezistence dvojích RAVs byl přibližně stejný jako produkt násobných rezistencí individuálních RAVs.

V souhrnné analýze subjektů, které nebyly dříve léčeny a subjektů, u kterých selhala předchozí léčba, a které užívaly peginterferon alfa-2b a ribavirin čtyři týdny a následně Victrelis 800 mg třikrát denně v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem ve dvou studiích fáze III, byly RAVs po zahájení léčby detekovány u 15% všech subjektů. U subjektů léčených přípravkem Victrelis, které nedosáhly trvalé virologické odpovědi (SVR) a jejichž vzorky byly analyzovány, byly RAVs po zahájení léčby detekovány v 53 %.

Nejčastěji (> 25 % subjektů) detekované RAVs po zahájení léčby u těchto subjektů byly substituce aminokyselin V36M (61 %) a R155K (68 %) u subjektů infikovaných virem genotypu 1a a T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) a V170A (32 %) u subjektů infikovaných virem genotypu 1b.

U subjektů léčených přípravkem Victrelis byla reakce na interferon (definována jako pokles virové nálože o $\geq 1\text{-log}_{10}$ v léčebný týden 4) spojena s detekcí méně RAVs u 6 % těchto subjektů, které měly RAVs, ve srovnání se 41 % subjekty s poklesem virové nálože o $< 1\text{-log}_{10}$ v léčebný týden 4 (špatná reakce na interferon).

U subjektů léčených přípravkem Victrelis, kteří nedosáhli SVR a u nichž byla po počátku léčby prováděna analýza vzorků na RAVs, byla reakce na interferon spojena s detekcí méně RAVs u 31% subjektů, které měly po zahájení léčby RAVs, ve srovnání s 68 % subjekty s poklesem virové nálože o $< 1\text{-log}_{10}$ v léčebný týden 4.

RAVs byly na počátku populačního sekvenování detkovány u 7 % pacientů. Celkově, nezdá se, že by přítomnost RAVs na počátku měla významnou spojitost s odpovědí na léčbu u subjektů užívajících kombinaci přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirin.

Nicméně u pacientů, kteří reagují špatně na peginterferon alfa-2b/ribavirin v průběhu čtyřtýdenního období zahájení léčby, se zdála být účinnost přípravku Victrelis nižší u těch subjektů, které měly

varianty V36M, T54A, T54S, V55A nebo R155K detekované na počátku. Subjekty s těmito počátečními variantami a nižší reaktivitou na peginterferon alfa-2b/ribavirin představovaly přibližně 1% celkového počtu subjektů léčených přípravkem Victrelis. Nezdálo se, že by přítomnost RAVs na počátku měla znatelné spojení s odpovědí na léčbu u subjektů užívajících kombinaci přípravku Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin.

Analýza údajů z pokračujících, dlouhodobých studií následného sledování u subjektů z těchto klinických hodnocení fáze III, které nedosáhly SVR, zkoumala přetrvávání RAVs. V průběhu 6-14 měsíců po léčbě měla většina subjektů (68 % - 94 %) RAVs, které se staly populačním sekvenováním nedetekovatelnými.

Účinnost

Účinnost přípravku Victrelis jako léčby chronické hepatitidy C (genotypu 1) byla hodnocena u přibližně 1 500 dospělých subjektů, které nebyly dříve léčeny (SPRINT-2), nebo u kterých selhala předchozí léčba (RESPOND-2), v klinických studiích fáze III. V obou studiích přidání přípravku Victrelis k současné standardní léčbě (peginterferon alfa a ribavirin) významně zvýšilo míru trvalé virologické odpovědi (SVR) ve srovnání se současnou standardní péčí samotnou. Stojí za povšimnutí, že retrospektivní analýzy překlenující údaje mezi dvěma klíčovými studiemi vedly k doporučenému dávkování, které se liší od režimu zkoumaného v některých podskupinách pacientů.

Pacienti, kteří nebyli dříve léčeni

SPRINT-2 (P05216) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie porovnávající dva léčebné režimy přípravku Victrelis 800 mg perorálně třikrát denně v kombinaci s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/týden subkutánně a dávkování ribavirinu na základě tělesné hmotnosti (600-1 400 mg/den perorálně děleno do dvou dávek denně)] oproti PR samotné u dospělých subjektů, které měly chronickou hepatitidu C (HCV genotypu 1) s detekovatelnou hladinou HCV-RNA, a které nebyly dříve léčeny interferonem alfa. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1:1 do dvou kohort (Kohorta 1 N=938/jiná než černá rasa a Kohorta 2/černá rasa N=159) a stratifikovány podle HCV genotypu (1a nebo 1b) a podle virové nálože HCV-RNA ($\leq 400\,000$ IU/ml oproti $> 400\,000$ IU/ml) do jedné z následujících tří léčebných skupin:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 48 týdnů (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 4 týdnů následované přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 24 týdnů. Subjekty potom pokračovaly v různých režimech léčby podle odpovědi v léčebném týdnu 8 (Treatment Week, TW8) (Victrelis-RGT). Všichni pacienti v této léčebné skupině užívali přípravek Victrelis pouze po dobu 24 týdnů.
 - Subjekty s nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 (časně reagující pacienti), které byly také nedetekovatelné v průběhu TW 24, přerušily léčbu a vstoupily do období následného sledování při návštěvě v TW 28.
 - Subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v TW 8 nebo v některém následujícím léčebném týdnu, ale nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 24 (pozdně reagující pacienti) byly převedeny zaslepeným způsobem na placebo při návštěvě v TW 28 a pokračovaly v léčbě peginterferonem alfa-2b + ribavirinem po dobu dalších 20 týdnů do celkové doby trvání léčby 48 týdnů.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu čtyř týdnů následované přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 44 týdnů (Victrelis-PR48).

Všechny subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v plazmě v TW 24 přerušily léčbu. Trvalá virologická odpověď (SVR) na léčbu byla definována jako nedetekovatelná¹ plazmatická hladina HCV-RNA v týdnu následného sledování (Follow-up week, FW) 24.

¹ V klinických hodnoceních byla HCV-RNA v plazmě stanovena s použitím analýzy Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml. a limitem kvantifikace 25 IU/ml.

Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu významně zvýšilo míru SVR ve srovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně v kombinované kohortě (63 % až 66 % ve skupině s přípravkem Victrelis oproti 38 % v kontrolní skupině PR48) u randomizovaných subjektů, které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (plná analýza stanovené populace), a snížilo délku léčby na 28 týdnů u časne reagujících pacientů (viz Tabulka 4). V sekundární analýze subjektů, které užily nejméně jednu dávku přípravku Victrelis nebo placebo po čtyřtýdenním období zahájení s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (modifikovaná intent-to treat (úmysl léčit) populace), byly prokázány míry SVR 67 % až 68 % v kombinované kohortě skupin s přípravkem Victrelis oproti 40 % v kontrolní skupině PR48.

Tabulka 4

Trvalá virologická odpověď (Sustained Virologic Response, SVR)*, konec léčby (End of Treatment, EOT) a míry relapsů† u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni

Kohorta studie	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Všechny subjekty§	n=368	n=366	n=363
SVR‡ % (n/N)	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
95 % CI	(58,4, 68,2)	(61,3, 71,0)	32,8, 42,7)
EOT (nedetekovatelná HCV-RNA) % (n/N)	71 (261/368)	76 (277/366)	53 (191/363)
95 % CI	(66,3, 75,6)	(71,3, 80,1)	(47,5, 57,8)
Relaps† % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
95 % CI	(5,8, 12,9)	(5,6, 12,5)	(16,0, 28,3)

* Soubor plné analýzy (Full Analysis Set, FAS) sestával ze všech randomizovaných subjektů (N=1 097), které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (peginterferon alfa-2b, ribavirin nebo Victrelis). Průměrný věk randomizovaných pacientů byl 49,1 let. Distribuce subjektů podle rasy byla následující: 82 % bílá rasa, 14 % černá rasa, 2 % asijská, 1 % vícečetná rasa, 1 % Američtí Indiáni nebo původní obyvatelstvo Aljašky. Zastoupení subjektů podle pohlaví byla 60% muži a 40% ženy.

† Míra relapsu byl poměr subjektů s nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT) a detekovatelnou HCV-RNA na konci období následného sledování (End of Follow-up, EOF) u subjektů, u kterých byla nedetekovatelná při EOT, a u kterých nechyběly údaje na konci sledování (EOF).

‡ SVR: Poslední dostupná hodnota v období během a na konci týdne následného sledování (FW) 24. Jestliže není tato hodnota k dispozici, přenáší se hodnota FW 12. Míry SVR24 (SVR s přístupem "chybějící=selhání") byly téměř shodné. Všechny subjekty: 37 % kontrolní skupina; 62 % Victrelis-RGT, 65 % Victrelis-PR48.

§ Počet subjektů s cirhózou je omezen (n=40).

Reaktivita na interferon (definovaná pomocí poklesu virové nálože $\geq 1-\log_{10}$ v TW 4) byla prediktivní pro SVR. U subjektů, které vykazovaly reakci na interferon do TW 4, vedla léčba kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem k míře SVR 79-81% ve srovnání s 51% u subjektů léčených standardní léčbou. U subjektů s poklesem virové nálože $< 1-\log_{10}$ v TW 4 (špatná reakce na interferon) vedla léčba kombinací přípravku Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin k míře SVR 28 % - 38 %, ve srovnání se 4 % u subjektů léčených standardní léčbou.

Trvalá virologická odpověď (SVR) u pacientů léčených podobnou léčbou až do léčebného týdne 28. Tabulka 5 ukazuje trvalou virologickou odpověď u léčebného ramene dříve neléčených pacientů, kteří byli časnými respondenty a pozdními respondenty, dostávajících až do léčebného týdne 28 podobnou léčbu. Padesát sedm procent (208/368) subjektů v rameni Victrelis-RGT a 56 % (204/366) subjektů v rameni Victrelis-PR48 mělo nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 ve srovnání se 17 % (60/363) subjektů v rameni PR.

Tabulka 5.

Trvalá virologická odpověď (SVR), konec léčby (End Of Treatment, EOT) a relapsy u dříve neléčených pacientů (časně a pozdně reagující)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Bodový odhad rozdílu (Victrelis-RGT minus Victrelis PR48) [95% CI]
Časně reagující (N=323)			
SVR%, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1, 4,1]
EOT%, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Relaps %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Pozdně reagující (N=141)			
SVR%, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4, 6,3]
EOT%, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Relaps %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/54)	-

Jako konzervativní opatření vzhledem k omezeným údajům u léčby dříve neléčených-pozdně reagujících pacientů, se doporučuje prodloužit trvání léčby trojkombinací na 32 týdnů v porovnání s testovanými 28 týdnů trvání léčby trojkombinací na celkové trvání léčby 48 týdnů.

Pacienti, u kterých selhala předchozí léčba

RESPOND-2 (P05101) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie paralelních skupin porovnávající dva léčebné režimy přípravku Victrelis 800 mg perorálně třikrát denně v kombinaci s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/týden subkutánně a dávkování ribavirinu na základě hmotnosti (600-1 400 mg/den perorálně děleno do dvou dávek denně)] oproti PR samostatně u dospělých subjektů, které měly chronickou hepatitidu C (HCV) genotypu 1 s prokázanou reaktivitou na interferon (definovanou jako anamnestické snížení virové nálože HCV-RNA o $\geq 2 \log_{10}$ do týdne 12 nebo nedetekovatelnou HCV-RNA na konci předchozí léčby a následnou detekovatelnou HCV-RNA v plazmě), a u kterých selhala předchozí léčba peginterferonem alfa a ribavirinem. Subjekty s bezvýznamnou reaktivitou (definovanou historicky poklesem virové nálože HCV-RNA o $< 2 \log_{10}$ ve 12. týdně oproti předchozí léčbě) byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:2:2 a stratifikovány podle odpovědi na svůj předchozí kvalifikující se léčebný režim (pacienti s relapsy oproti non-respondentům) a podle podtypu HCV (1a oproti 1b) do jedné z následujících léčebných skupin:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 48 týdnů (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 4 týdnů následované přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 32 týdnů. Subjekty potom pokračovaly v různých režimech léčby podle odpovědi v TW 8 (Victrelis-RGT). Všichni pacienti v této léčebné skupině užívali přípravek Victrelis pouze po dobu 32 týdnů.
 - Subjekty s nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 (časně reagující pacienti) a TW 12 dokončily léčbu při návštěvě v TW 36.
 - Subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v TW 8, ale následně nedetekovatelnou v TW 12 (pozdně reagující pacienti) byly převedeny zaslepeným způsobem na placebo při návštěvě v TW 36 a pokračovaly v léčbě peginterferonem alfa-2b + ribavirinem po dobu dalších 12 týdnů po celkové léčebné období 48 týdnů.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 4 týdnů následovaný přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 44 týdnů (Victrelis-PR48).

Všechny subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v plazmě v TW 12 přerušily léčbu. Trvalá virologická odpověď (SVR) na léčbu byla definována jako nedetekovatelná¹ plazmatická hladina HCV-RNA ve FW 24.

Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu významně zvýšilo míru SVR ve srovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně (59% až 66% ve skupinách

s přípravkem Victrelis oproti 21% v kontrolní skupině PR48) u randomizovaných subjektů, které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (plná analýza stanovené populace) a snížilo délku léčby na 36 týdnů u pacientů s četným předchozím selháním léčby (viz Tabulka 6).

V sekundární analýze subjektů, které užily nejméně jednu dávku přípravku Victrelis nebo placebo po čtyřtýdenním úvodním období (lead-in) s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (modifikovaná intent-to treat (úmysl léčit) populace), byly prokázány míry SVR 61% až 67% ve skupinách s přípravkem Victrelis ve srovnání s 22% v kontrolní skupině PR48.

Dosažení SVR bylo spojeno s reakcí subjektu na léčbu peginterferonem alfa-2b a ribavirinem, ať již definovanou klasifikací odpovědi na předchozí léčbu, nebo snížením HCV-RNA v TW 4 (viz Tabulka 6). Odpověď v TW 4 byla silnějším prediktorem SVR ve srovnání s odpovědí na předchozí léčbu a umožnila stanovení reaktivity subjektu na interferon.

Tabulka 6

Trvalá virologická odpověď (Sustained Virologic Response, SVR)*, konec léčby (End of Treatment, EOT) a míry relapsů u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba**

		Victrelis-RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)		
Všechny subjekty[§]		SVR ^{‡‡} % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)	
		95% CI	(51,5, 66,2)	(59,2, 73,8)	(12,3, 30,2)	
		EOT %, (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)	
		95% CI	(63,3, 77,4)	(70,5, 83,5)	(21,1, 41,4)	
Odpověď na předchozí léčbu		Relaps ^{**} %, (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)	
		95% CI	(8,6, 22,0)	(5,9, 17,3)	(17,3, 50,3)	
		Předchozí non-respondenti^{***}	SVR ^{‡‡} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
			EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
Pacienti s předchozím relapsem[†]	Relaps ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)		
	SVR ^{‡‡} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)		
	EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)		
	Relaps ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)		
Vstupní odpověď[‡] (Snížení virové nálože)	< 1-log₁₀ pokles	SVR ^{‡‡} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)	
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)	
		Relaps ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)	
	≥ 1-log₁₀ pokles	SVR ^{‡‡} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)	
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)	
		Relaps ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)	

* Soubor plné analýzy (Full Analysis Set, FAS) sestával ze všech randomizovaných subjektů (N=403), které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (peginterferon alfa-2b, ribavirin nebo Victrelis). Průměrný věk randomizovaných pacientů byl 52,7 let. Zastoupení subjektů podle rasy byla následující: 85 % bílá rasa, 12 % černá rasa, 1 % asijská, 1 % vícečetná rasa, < 1% rodilí Havajané nebo jiní pacifičtí ostrované. Zastoupení subjektů podle pohlaví byla 67 % muži a 33 % ženy.

** Míra relapsu byl poměr subjektů s nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT) a detekovatelnou HCV-RNA na konci období následného sledování (End of Follow-up, EOF) u subjektů, u kterých byla nedetekovatelná při EOT, a u kterých nechyběly údaje na konci sledování (EOF).

*** Předchozí non-respondent = subjekt, který nedosáhl SVR po alespoň 12 týdnech předchozí léčby peginterferonem alfa a ribavirinem, ale měl během týdne 12 pokles HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$.

† Pacient s předchozím relapsem = subjekt, který nedosáhl SVR po alespoň 12 týdnech předchozí léčby peginterferonem alfa a ribavirinem, ale měl nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby.

‡ Jedenáct subjektů nemělo hodnocení v TW 4 (HCV-RNA) a nebyli zahrnuti do vstupních výsledků odpovědi.

‡‡ SVR: Poslední dostupná hodnota v období během nebo po 24. týdnu následného sledování. Jestliže tato hodnota nebyla k dispozici, zaznamenala se hodnota ve 12. týdnu následného sledování. Míry SVR (SVR s přístupem "chybějící=selhání") 17/80 [21,3%] PR48, 94/162 [58,0] Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] Victrelis-PR48.

§ Počet subjektů s cirhózou je omezen (n=39).

Trvalá virologická odpověď (SVR) u pacientů léčených podobnou léčbou až do léčebného týdne 36. Tabulka 7 ukazuje trvalou virologickou odpověď u léčebného ramene pacientů, u kterých selhala předchozí léčba, kteří byli časnými respondenty a pozdními respondenty, dostávajících až do léčebného týdne 36 podobnou léčbu.

Tabulka 7.

Trvalá virologická odpověď (SVR), konec léčby (End of Treatment, EOT) a relapsy u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba (časně a pozdně reagující)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Bodový odhad rozdílu (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
Časně reagující (N=144)			
SVR%, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8, -0,3]
EOT%, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Relaps %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Pozdně reagující (N=75)			
SVR%, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7, 26,7]
EOT%, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relaps %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Jako konzervativní opatření vzhledem k omezeným údajům u léčby dříve léčených-časně reagujících pacientů, se doporučuje prodloužit celkové trvání léčby na 48 týdnů v porovnání s testovanými 36 týdny celkového trvání léčby (testovaná RGT), s 12 týdny konsolidační fáze s peginterferonem a ribavirinem po skončení trojitě léčby v týdnu 36.

Klinické hodnocení s peginterferonem alfa-2a v léčbě dříve léčených pacientů dávala konzistentní výsledky, ve srovnání s klinickým hodnocení P05101 (viz bod 4.4).

Exploratorní farmakogenomická analýza IL28B ve fázi 3 klinických hodnocení přípravku Victrelis
Genetická varianta poblíž genu kódujícího interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, změna C na T) je silným prediktorem odpovědi na peginterferon alfa-2b/ribavirin. *IL28B* rs12979860 byl genotypizován u 653 z 1 048 (62%) subjektů ve SPRINT-2 (dříve neléčení) a 259 z 394 (66%) subjektů v RESPOND-2 (selhání předchozí léčby) [viz bod 5.1 pro klinický popis]. Výsledky této retrospektivní analýzy podskupin je nutné brát s rezervou kvůli malé velikosti vzorku a kvůli možným rozdílům populací v podstudii oproti celkové populaci studie.

Stupeň přidané hodnoty přípravku Victrelis k dvojité terapii u C/C pacientů bude záviset na pravděpodobnosti dosažení SVR při samotné dvojité terapii. U C/C pacientů užívajících trojitou léčbu mělo nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 89 % poprvé léčených pacientů a byli způsobilí ke kratšímu trvání léčby ve srovnání s 52 % poprvé léčených non-C/C pacientů.

Tabulka 8.

Míry trvalé virologické odpovědi (SVR) tříděné dle genotypu *IL28B* rs12979860G

Klinické hodnocení	<i>IL28B</i> rs12979860 Genotyp	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (dříve neléčené subjekty)	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 (subjekty, u nichž předchozí léčba)	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)

selhala)				
----------	--	--	--	--

*Viz bod 5.1, popis klinického hodnocení pro každé léčebné rameno.

Zda může časná virová odpověď na léčbu a/nebo IL28B genotyp spolehlivě identifikovat ty pacienty, kteří pravděpodobně nebudou mít významný přínos z léčby bocepreviřem (vyšší míra SVR nebo krátké trvání léčby) spolu s dvojkombinací, podléhá v současné době výzkumu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Victrelis u všech podskupin pediatrické populace s chronickou virovou hepatitidou C (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Boceprevir byl po perorálním podání absorbován se střední T_{max} 2 hodiny. AUC, C_{max} a C_{min} ustáleného stavu se zvyšovaly méně než na dávce závislým způsobem a individuální expozice se vzájemně významně překrývaly při 800 mg a 1 200 mg, což ukazovalo na sníženou absorpci při vyšších dávkách. Akumulace je minimální a farmakokinetického ustáleného stavu je dosaženo za přibližně 1 den dávkování třikrát denně.

U zdravých subjektů, které byly léčeny 800 mg třikrát denně samostatně, byla expozice bocepreviru charakterizována AUC(τ) 6 147 ng.hod/ml, C_{max} 1 913 ng/ml a C_{min} 90 ng/ml. Farmakokinetické výsledky byly u zdravých jedinců a jedinců s HCV infekcí podobné.

Absolutní biologická dostupnost přípravku Victrelis nebyla zkoumána.

Vliv jídla na absorpci při perorálním podání

Přípravek Victrelis se má podávat s jídlem. Jídlo zvyšuje expozici bocepreviru až o 60% v případě dávky 800 mg třikrát denně při podávání s jídlem oproti stavu nalačno. Biodostupnost bocepreviru nezáleží na typu jídla (např. tučné oproti jídlu s nízkým obsahem tuku), nebo na tom, zda byl užit 5 minut před jídlem, v průběhu jídla, nebo bezprostředně po skončení jídla.

Distribuce

Boceprevir má průměrný zjevný distribuční objem (Vd/F) přibližně 772 l v ustáleném stavu. Vazba na lidské plazmatické proteiny je přibližně 75% po jediné dávce přípravku Victrelis 800 mg. Boceprevir je podáván ve formě směsi obsahující zhruba stejné množství dvou diastereomerů, které rychle přecházejí do plazmy. V ustáleném stavu je poměr expozice obou diastereomerů přibližně 2:1, přičemž převažující diastereomer je farmakologicky účinný.

Biotransformace

Studie *in vitro* ukazují, že boceprevir podléhá primárně metabolismu prostřednictvím dráhy zprostředkované aldo-ketoreduktázou (AKR) a mění se na metabolity - redukované ketony, které nejsou proti HCV účinné. Po perorálním podání jediné dávky 800 mg ^{14}C -bocepreviru je převládajícím cirkulujícím metabolitem směs diastereomerů redukovaných ketonů s průměrnou expozicí, která je přibližně 4–krát vyšší než expozice bocepreviru. Boceprevir také podléhá menší měrou oxidativnímu metabolismu zprostředkovanému CYP3A4/5.

Eliminace

Boceprevir je vylučován s průměrným plazmatickým poločasem ($t_{1/2}$) přibližně 3,4 hodiny. Boceprevir má průměrnou clearance z celého těla (CL/F) přibližně 161 l/hod. Po jediné perorální dávce 800 mg ^{14}C -bocepreviru bylo přibližně 79% této dávky vyloučeno stolicí a 9% močí, s přibližně 8% a 3% podaného značeného uhlíku vyloučeného jako boceprevir ve stolici a moči. Údaje ukazují, že boceprevir je vylučován primárně játry.

Zvláštní populace

Jaterní poškození

Ve studii pacientů s různým stupněm stabilní chronické jaterního poškození (mírné, středně závažné a závažné) nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetických parametrů a nebyla doporučena žádná úprava dávkování. Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem je kontraindikován u pacientů s cirhózou s Child-Pughovým skóre > 6 (třída B a C) (viz bod 4.3).

Renální poškození

Mezi zdravými subjekty a pacienty s konečným stadiem onemocnění ledvin (ESRD) nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetických parametrů. Boceprevir se nevyklučuje dialýzou. U těchto pacientů a pacientů s jakýmkoli stupněm poškození ledvin není nutná úprava dávkování.

Pohlaví

U dospělých pacientů nebyly v klinických hodnoceních fáze III zaznamenány žádné rozdíly farmakokinetiky související s pohlavím.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza přípravku Victrelis ukázala, že rasa nemá žádný zjevný vliv na expozici.

Věk

Populační farmakokinetická analýza přípravku Victrelis ukázala, že věk nemá žádný zjevný vliv na expozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V *in vitro* studiích psích Purkyňových vláken prodlužoval boceprevir délku akčního potenciálu v závislosti na inverzní frekvenci použití; klinický význam zůstává nejistý.

Ve studiích toxicity opakovaných dávek byla u přípravku boceprevir prokázána u potkanů při systémových expozicích nižších než u lidí při doporučených lidských terapeutických dávkách prokázána degenerace varlat. Tento jev není pozorován u myší nebo u opic.

Boceprevir nebyl genotoxický v baterii *in vitro* nebo *in vivo* testů, včetně testů bakteriální mutagenicity, testů s lidskými lymfocyty z periferní krve a testů s myšími mikrojádry.

Ve 2letých studiích karcinogenity nebyla pozorována žádná karcinogenita, avšak u myší byla pozorována zvýšená incidence hepatocelulárních adenomů, která však nebyla statisticky signifikantní při systémových expozicích převyšujících 5,7násobně doporučenou terapeutickou dávku používanou u lidí. U potkanů nebyly pozorovány žádné karcinomy nebo adenomy. Hepatocelulární nádory jsou považovány za podmíněné enzymatickou indukci, a proto nejsou pro lidi relevantní.

U bocepreviru/materiálu odvozeného z léku bylo prokázáno, že prostupuje do mléka kojících potkanů. Expozice bocepreviru u kojených dětí se u člověka odhaduje na méně než 1 % dávky.

U potkanů boceprevir indukoval reverzibilní účinek na fertilitu a časný embryonální vývoj u samic při expozici rovnající se 1,2krát lidské expozici v doporučené terapeutické dávce. Snížená plodnost byla také pozorována u potkanů samců, nejpravděpodobněji jako následek testikulární degenerace (u myší nebo opic nebyla pozorována testikulární degenerace). Bylo také prokázáno, že při hladině toxické pro matku, boceprevir nemá vliv na embryo nebo nemá teratogenní potenciál u potkanů i u králíků.

Data získaná u mladých krys napovídají, že farmakokinetický profil bocepreviru se může lišit od dospělých potkanů, pravděpodobně kvůli nezralosti některých metabolických cest. Žádná klinická data týkající se dětské expozice nejsou dostupná (viz bod 4.2).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Natrium-lauryl-sulfát
Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy
Předbobtnalý škrob
Magnesium-stearát

Obal tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Červený potisk obsahuje:

Šelak
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávání lékárníkem

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Uchovávání pacientem

- Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C) až do uplynutí doby použitelnosti.
NEBO
- Uchovávejte mimo chladničku při teplotě do 30°C po dobu nepřesahující 3 měsíce až do uplynutí doby použitelnosti. Po uplynutí této doby by měl být léčivý přípravek zlikvidován.

Uchovávejte v blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Transparentní polychlorotrifluoroethylen/PVC/Al blistry obsahujících 4 tvrdé tobolky v jedné blistrové dutině. Každá blistrová dutina je zatavena odtrhávací fólií (příčemž v jednom blistru jsou 3 dutiny) a zabalena.

Vícenásobné balení obsahuje 336 (4 skládací krabičky po 84) tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>