

VICTRELIS® boceprevir

EDUKAČNÍ KARTA PRO LÉKAŘE

- ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Victrelis (boceprevir) 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.¹

Anemie, Neutropenie, Trombocytopenie a Pancytopenie

Mezi časté až velmi časté nežádoucí účinky léčby kombinovanou terapií peginterferonem alfa (pegylovaným interferonem alfa) a ribavirinem u **pacientů s chronickou hepatitidou C** patří anemie, neutropenie, trombocytopenie a pancytopenie.³ Při kombinované terapii boceprevirem, peginterferonem alfa a ribavirinem se tyto nežádoucí účinky léčby vyskytují ve větší míře.¹

V následujícím textu najdete informace, které se týkají vzniku anemie, neutropenie, trombocytopenie a pancytopenie u pacientů léčených přípravkem Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa (pegylovaným interferonem alfa) a ribavirinem. Seznamte se, prosím, s podrobnými údaji o nežádoucích účincích přípravku Victrelis, které jsou uvedeny v jeho souhrnu údajů o přípravku (SPC) v bodě 4.4 *Zvláštní upozornění a opatření pro použití* a v bodě 4.8 *Nežádoucí účinky*. Seznamte se, prosím, také se SPC přípravků obsahujících peginterferon alfa a ribavirin, které jsou podávány v kombinaci s přípravkem Victrelis.

Anemie

Anemie představuje častý nežádoucí účinek při léčbě chronické hepatitidy C

Anemie se vyskytuje až u 30 % pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří jsou léčeni peginterferonem alfa a ribavirinem.² Snížení koncentrace hemoglobinu (Hb) a vznik anemie jsou všeobecně známé vedlejší účinky této kombinované léčby. Při monoterapii peginterferonem alfa dochází k potlačení erytropoézy v kostní dřeni, což má za následek pokles koncentrace Hb. Léčba ribavirinem způsobuje na dávce závislou hemolýzu. V kombinaci s inhibičním účinkem peginterferonu alfa na množení buněk v kostní dřeni a jeho negativním vlivem na retikulocytózu dochází při kombinované léčbě ribavirinem s peginterferonem alfa k většímu poklesu koncentrace Hb než při monoterapii peginterferonem alfa.

V nedávno provedených klinických studiích, které hodnotily kombinaci peginterferonu alfa a ribavirinu, byla míra setrvalé virologické odpovědi vyšší u anemických pacientů ve srovnání s pacienty bez přítomnosti anemie.²

Anemie u pacientů léčených přípravkem Victrelis

Výsledky klinické studie fáze 3 (P05101 a P05216)⁴

- Vznik anemie (definované jako hodnota koncentrace Hb < 10 g/dl) byl zaznamenán při léčbě peginterferonem alfa v kombinaci s ribavirinem ve 4. týdnu od zahájení léčby.
- Započetí přídatné léčby přípravkem Victrelis ve 4. týdnu společně se stávajícím podáváním peginterferonu alfa a ribavirinu má za následek další pokles koncentrace Hb přibližně o 1 g/dl v 8. týdnu podávání těchto tří léčiv.
- Průměrný pokles koncentrace Hb byl větší ve skupině pacientů, kteří byli již v minulosti léčeni než ve skupině pacientů dosud neléčených.

- Výskyt anemie byl pozorován u 49 % pacientů léčených přípravkem Victrelis v kombinaci s peginterferonem-alfa2b a ribavirinem. Naproti tomu u pacientů léčených pouze peginterferonem-alfa2b a ribavirinem byl výskyt anemie 29 %.
- K úpravě dávkování ribavirinu z důvodu vzniku anemie došlo dvakrát častěji ve skupině pacientů léčených kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (26 %) než ve skupině pacientů léčených pouze peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (13 %).
- Ve větvi klinické studie, ve které se podával peginterferonem alfa-2b s ribavirinem a s přípravkem Victrelis, byl poměr pacientů léčených erytropoetinem 43 % oproti 24 % pacientů v rameni klinické studie, ve kterém byli pacienti léčeni pouze peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. U většiny pacientů byl podáván erytropoetin v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (nebo 6,2 mmol/l).
- Krevní transfúze byla podána 3 % pacientů ve větvi klinické studie, ve které se pacientům podával přípravek Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. Oproti tomu v rameni klinické studie, ve kterém byli pacienti léčeni pouze peginterferonem alfa-2b a ribavirinem, byla krevní transfúze podána u méně než 1 % pacientů.

Výsledky klinické studie fáze 3 (P06086)⁴

- Obě strategie léčby anemie, snížení dávky ribavirinu a podávání látek stimulujících erytropoézu, vedly ke srovnatelné účinnosti s mírami setrvalé virologické odpovědi (SVR) ve 24. týdnu 71,5 % v rameni 1 (snížení dávky ribavirinu) a 70,9 % v rameni 2 (látky stimulující erytropoézu). Bezpečnostní profil byl mezi rameny 1 a 2 srovnatelný a odpovídal známému bezpečnostnímu profilu terapie trojkombinací. Podávání látek stimulujících erytropoézu bylo spojeno se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod. Studie nicméně připouštěla podávání erytropoetinu jak v rameni se snížením dávky ribavirinu, tak v rameni s podáváním erytropoetinu bez snížení dávky ribavirinu, takže tato analýza není skutečně randomizovaným srovnáním a nebrala v potaz výchozí faktory.
- Snížení dávky ribavirinu je při zvládnání léčbou navozené anemie upřednostňovanou strategií.

Rizikové faktory vzniku anemie

Známé rizikové faktory pro vznik anemie u pacientů léčených přípravkem Victrelis jsou ženské pohlaví, nízké výchozí hodnoty koncentrace hemoglobinu a věk vyšší než 40 let.⁵

Výše uvedené rizikové faktory platí jak pro dosud neléčené pacienty, tak pro pacienty, u nichž v minulosti došlo k selhání farmakologické léčby.

Doporučené postupy pro léčbu anemie¹

Kompletní vyšetření krevního obrazu musíte provést:

- Před zahájením léčby
- Ve 2. týdnu léčby
- Ve 4. týdnu léčby
- V 8. týdnu léčby
- Ve 12. týdnu léčby
- Další vyšetření krevního obrazu musíte provést, kdykoliv je to z klinického pohledu indikováno.

Snížení dávky ribavirinu nebo přerušování léčby ribavirinem se doporučuje v případě, když je koncentrace Hb < 10 g/dl (nebo < 6,2 mmol/l). Ukončení léčby ribavirinem se doporučuje v případě, kdy je koncentrace Hb < 8,5 g/dl (nebo < 5,3 mmol/l). V tabulkách 1 a 2 (uvedených níže) naleznete doporučení pro úpravu dávkování přípravků obsahujících ribavirin a peginterferon alfa v případě vzniku anemie.

Doporučené postupy pro úpravu dávkování přípravků obsahujících ribavirin a peginterferon alfa v případě vzniku anemie, která si vyžaduje léčbu¹

Tabulka 1: Úprava dávkování přípravku Rebetol		
	Laboratorní hodnoty koncentrace hemoglobinu	
	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u nemocných bez přítomnosti srdečního onemocnění	Snížení pouze denní dávky přípravku Rebetol*	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.
Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze	≥ 2 g/dl pokles Hb během kteréhokoli čtyřtýdenního období během léčby	< 12 g/dl po 4 týdnech redukce dávky
	Permanentní snížení dávky přípravku Rebetol a peginterferonu alfa-2b (PegIntronu)**	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.

* U dospělých pacientů je 1. snížení dávky přípravku Rebetol o 200 mg/denně (s výjimkou pacientů léčených denní dávkou 1400 mg, v tomto případě by měla být dávka snížena o 400 mg/denně). Pokud je zapotřebí 2. snížení dávky přípravku Rebetol, snižuje se dávka o dalších 200 mg/denně. U pacientů, kterým se dávka přípravku Rebetol snížila na 600 mg denně, se podává jedna tobolka s obsahem 200 mg ribavirinu ráno a dvě tobolky s obsahem 200 mg ribavirinu v jedné tobolce večer.

** U dospělých pacientů je první snížení dávky přípravku PegIntron na 1 µg/kg/týden. Pokud je třeba, druhé snížení dávky přípravku PegIntron je na 0,5 µg/kg/týden.

Tabulka 2: Úprava dávkování přípravku Copegus		
	Laboratorní hodnoty koncentrace hemoglobinu	
	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u nemocných bez přítomnosti srdečního onemocnění	Snížení dávky přípravku Copegus na 600 mg/den*	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.
Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze	≥ 2 g/dl pokles Hb během kteréhokoli čtyřtýdenního období během léčby	< 12 g/dl po 4 týdnech redukce dávky
	Trvalé snížení dávky přípravku Copegus na 600 mg/den*	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.

* Při snížení dávky přípravku Copegus na 600 mg denně se podává jedna 200 mg tableta ráno a dvě 200 mg tablety nebo jedna 400 mg tableta večer.

Dojde-li k ústupu změn, přípravek Copegus může být opět podán, a to v denní dávce 600 mg, na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře může být denní dávka dále zvýšena na 800 mg denně. Návrat k původnímu dávkování se však nedoporučuje.

Jestliže intolerance trvá i po úpravě dávkování, může být nutné vysadit Copegus nebo oba přípravky (Copegus i peginterferon alfa).

Pokračování v léčbě virostatiky může u pacientů s anémií přispívat ke zvýšení míry setrvalé virologické odpovědi.⁶ Snížení dávky přípravku Victrelis se nedoporučuje.¹

Je zapotřebí, abyste pacienty informovali o možnosti výskytu anemie a o příznacích anemie, které se mohou projevit jako únava, závratě, dušnost, námahová dušnost a synkopa. Pacienti musí být poučeni o tom, že mají informovat svého ošetřujícího lékaře, pokud se u nich vyskytne některý z výše uvedených symptomů a měli by být informováni o dostupných léčebných možnostech anemie.

Neutropenie

Neutropenie představuje častý nežádoucí účinek při léčbě chronické hepatitidy C

Jedním z nejčastějších nežádoucích účinků léčby peginterferonem alfa v kombinaci s ribavirinem je vznik neutropenie, která je způsobena potlačením množení buněk v kostní dřeni. Neutropenie, která vzniká v průběhu standardních léčebných postupů, je primárně způsobena inhibičním účinkem podávaných léčiv na proliferaci a diferenciaci hematopoetických buněk v kostní dřeni.

Neutropenie u pacientů léčených přípravkem Victrelis

- Ve skupině pacientů léčených přípravkem Victrelis bylo celkové procento pacientů s neutropenií stupně 3 až 4 (počet neutrofilů < 0,75 x 10⁹/l) vyšší (29 %) než ve skupině pacientů léčených placebem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (výskyt neutropenie 17 %).
- Ve skupině pacientů léčených přípravkem Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem byl výskyt neutropenie stupně 4 (počet neutrofilů < 0,5 x 10⁹/l) pozorován v sedmi procentech případů. Pro srovnání, ve skupině pacientů léčených pouze kombinací peginterferonu alfa-2b s ribavirinem byl výskyt neutropenie stupně 4 pozorován ve 4 % případů.
- Četnost výskytu závažných nebo život ohrožujících infekcí se zdá být vyšší ve skupinách pacientů léčených přípravkem Victrelis než v kontrolních skupinách pacientů.¹
- Při srovnání léčby kombinací přípravku Victrelis s **peginterferonem alfa-2b** a ribavirinem s léčbou, která zahrnovala současné podávání přípravku Victrelis, **peginterferonu alfa-2a** a ribavirinu, vedlo podávání přípravku Victrelis v kombinaci s **peginterferonem alfa-2a** a ribavirinem k vyššímu výskytu neutropenie (včetně neutropenie stupně 4) a k vyššímu výskytu infekcí.¹

Agranulocytóza (absolutní počty neutrofilů < 500/mm³) u pacientů léčených přípravkem Victrelis

Ve francouzské kohortě cirhotických pacientů v programu s časným přístupem prokázala analýza provedená v 16. týdnu léčby agranulocytózu u 3,4 % pacientů léčených přípravkem Victrelis.⁷ V jiném prospektivním multicentrickém národním registru cirhotických pacientů ve Španělsku byla analýza provedena po 12 týdnech léčby a agranulocytóza byla pozorována u 4,9 % pacientů léčených přípravkem Victrelis.⁸ V klinických hodnoceních přípravku Victrelis fáze 39 bylo hlášeno přibližně 2- až 3násobně více případů agranulocytózy u subjektů, které byly randomizovány do skupiny léčené přípravkem Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem, v porovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (viz Tabulka 3).

Tabulka 3: Kumulativní případy agranulocytózy v klinických hodnoceních přípravku Victrelis fáze 3 podle typu peginterferonu.

	Kontrolní rameno n (%)		Rameno s trojkombinací n (%)	
	ribavirin/peg alfa-2a N=67	ribavirin/peg alfa-2b N=547	Victrelis/ribavirin/peg alfa-2a N=134	Victrelis/ribavirin/peg alfa-2b N=2403
Agranulocytóza				
Neutrofilů < 500/mm ³	2 (3)	22 (4)	19 (14)	217 (9)

Mezi subjekty, které splňovaly definici agranulocytózy a které dostávaly přípravek Victrelis, ribavirin a peginterferon alfa (n=236), bylo 96 případů (41 %) s naléhavou potřebou léčby infekcí nebo infestací. Mezi subjekty, které splňovaly definici agranulocytózy a které dostávaly ribavirin a peginterferon alfa (n=24), bylo 7 (29 %) případů s naléhavou potřebou léčby infekcí nebo infestací. V těchto klinických hodnoceních nebyly mezi subjekty s hlášenou agranulocytózou žádné smrtelné případy.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy agranulocytózy (ANC < 500/mm³). V některých z těchto hlášení byly zaznamenány závažné komplikace agranulocytózy včetně infekcí a sepse.

Doporučené postupy pro léčbu neutropenie¹

Kompletní vyšetření krevního obrazu musíte provést:

- Před zahájením léčby
- Ve 2. týdnu léčby
- Ve 4. týdnu léčby
- V 8. týdnu léčby
- Ve 12. týdnu léčby
- Další vyšetření krevního obrazu musíte provést, kdykoliv je to z klinického pohledu indikováno.

Infekční komplikace je zapotřebí neprodleně diagnostikovat a léčit.

V tabulce 4 jsou uvedena doporučení pro úpravu dávkování přípravků s obsahem peginterferonu alfa a ribavirinu na základě výsledků laboratorních hodnot počtu neutrofilů.

Tabulka 4: Doporučení pro úpravu dávkování přípravků s obsahem peginterferonu alfa a ribavirinu dle počtu neutrofilů

	Laboratorní hodnoty počtu neutrofilů	
	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Pegasys (Peginterferon alfa-2a)	Snížení dávky přípravku Pegasys na 135/90/45 µg *	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.
PegIntron (Peginterferon alfa-2b)	Snížení pouze dávky přípravku PegIntron**	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.

* Obecně se doporučuje iniciační redukce dávky na 135 µg. V některých případech je nezbytné snížit dávku na 90 nebo až na 45 µg. Pokud absolutní počet neutrofilních granulocytů poklesne na <500/mm³, léčba má být přerušena na tak dlouho, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnoty >1000/mm³. Léčba je opětovně zahajována dávkou přípravku Pegasys 90 µg za současné kontroly počtu neutrofilních granulocytů.

** 1. snížení dávky přípravku PegIntron je na 1 µg/kg/týdně. Pokud je zapotřebí, 2. snížení dávky přípravku PegIntron je na 0,5 µg/kg/týdně.

Seznamte se, prosím, s příslušnými souhrny údajů o přípravcích s obsahem peginterferonu alfa, abyste získali další informace o tom, jak snižovat dávku a/nebo přerušit léčbu přípravky s obsahem peginterferonu alfa.

Trombocytopenie

Trombocytopenie představuje častý nežádoucí účinek při léčbě chronické hepatitidy C

U pacientů s chronickou hepatitidou C byl pozorován současný výskyt trombocytopenie (snížení počtu krevních destiček). Dle údajů v literatuře je výskyt trombocytopenie patrný u 8,1 % – 15,3 % pacientů s chronickou hepatitidou C.^{10,11,12}

Snížení počtu krevních destiček je známý nežádoucí účinek, který se vyskytuje v průběhu léčby interferony.

Trombocytopenie u pacientů léčených přípravkem Victrelis

- Počty krevních destiček byly u pacientů léčených přípravkem Victrelis v klinických studiích sníženy ve 3 % případů. U pacientů ve srovnávací skupině, kteří byli léčeni pouze kombinací peginterferonu alfa-2b s ribavirinem, byla trombocytopenie zaznamenána v 1 % případů.
- Změny hodnot počtu trombocytů od výchozích hodnot v případě nejnižších výchozích hodnot počtu krevních destiček byly větší ve skupinách pacientů léčených kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa a ribavirinem než v kontrolní skupině pacientů, ve které byli pacienti léčeni kombinací peginterferonu alfa s ribavirinem. Průměrné počty trombocytů byly však přesto vyšší než 100 x 10⁹/l. Po přerušení podávání léčiv se hodnoty počtu trombocytů navrátily k výchozím hodnotám na konci průběhu klinické studie.
- V obou skupinách léčených pacientů bylo u pacientů s cirhózou zjištěno větší riziko vzniku trombocytopenie stupně 3 až 4 ve srovnání s pacienty, kteří netrpěli cirhózou.
- Život ohrožující komplikace způsobená trombocytopenií, která vyžadovala léčbu, byla hlášena v jednom případě ve skupině klinické studie, ve které byli pacienti léčeni kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. Do této skupiny pacientů byli zařazeni pacienti bez předchozí zkušenosti s farmakoterapií výše uvedenými léčivy.

Doporučené postupy pro léčbu trombocytopenie¹

Kompletní vyšetření krevního obrazu musíte provést a hodnoty počtu trombocytů monitorovat:

- Před zahájením léčby
- Ve 2. týdnu léčby
- Ve 4. týdnu léčby
- V 8. týdnu léčby
- Ve 12. týdnu léčby
- Další vyšetření krevního obrazu musíte provést, kdykoliv je to z klinického pohledu indikováno.

V tabulce 5 jsou uvedena doporučení pro úpravu dávkování přípravků s obsahem peginterferonu alfa a ribavirinu na základě výsledků laboratorních hodnot počtu trombocytů.

Tabulka 5: Doporučení pro úpravu dávkování přípravků s obsahem peginterferonu alfa a ribavirinu dle počtu trombocytů		
	Laboratorní hodnoty počtu trombocytů	
	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l
Pegasys (Peginterferon alfa-2a)	Snížení dávky přípravku Pegasys na 90 µg*	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.
PegIntron (Peginterferon alfa-2b)	Doporučuje se snížení dávky přípravku PegIntron**	Přerušení kombinované terapie. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.

* Snížení dávky přípravku Pegasys na 90 µg v případě poklesu trombocytů na hodnoty < 50 x 10⁹/l a přerušení terapie při snížení počtu trombocytů < 25 x 10⁹/l.

** 1. snížení dávky přípravku PegIntron je na 1 µg/kg/týdně. Pokud je zapotřebí, 2. snížení dávky přípravku PegIntron je na 0,5 µg/kg/týdně.

Seznamte se, prosím, s příslušnými souhrny údajů o přípravcích s obsahem peginterferonu alfa, abyste získali další informace o tom, jak snižovat dávku a/nebo přerušit léčbu přípravky s obsahem peginterferonu alfa.

Pancytopenie u pacientů léčených přípravkem Victrelis

V klinických hodnoceních přípravku Victrelis fáze 3⁴ bylo více případů pancytopenie hlášeno u subjektů, které byly randomizovány do skupiny, kde se podával přípravek Victrelis a pegylovaný interferon alfa plus ribavirin, v porovnání se samotným pegylovaným interferonem alfa a ribavirinem, bez ohledu na typ peginterferonu (Tabulka 6).

Tabulka 6: Kumulativní případy pancytopenie v klinických hodnoceních přípravku Victrelis fáze 3 podle typu peginterferonu				
	Kontrolní rameno n (%)		Rameno s trojkombinací n (%)	
	ribavirin/peg alfa-2a N=67	ribavirin/peg alfa-2b N=547	Victrelis/ribavirin/peg alfa-2a N=134	Victrelis/ribavirin/peg alfa-2b N=2403
Hemoglobin <10g/dl a neutrofily <1000/mm ³ a krevní destičky <100 x 10 ⁹ /l	7 (10)	12 (2)	25 (19)	210 (9)

Mezi subjekty, které splňovaly definici pancytopenie a které dostávaly BOC/RBV a kterýkoli typ peginterferonu alfa (2a a 2b) (n=235), bylo 98 případů (42 %) s naléhavou potřebou léčby infekcí nebo infestací. Mezi subjekty, které splňovaly definici pancytopenie a které dostávaly RBV a kterýkoli typ PEG alfa (n=19), bylo 8 (42 %) případů s naléhavou potřebou léčby infekcí nebo infestací. V těchto klinických hodnoceních nebyly mezi subjekty s hlášenou pancytopenií žádné smrtelné případy.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy pancytopenie (hemoglobin ≤ 10 g/dl, krevní destičky ≤ 100 000/mm³ a absolutní počet neutrofilů ≤ 1000/mm³). V některých z těchto hlášení byly zaznamenány závažné komplikace pancytopenie včetně infekcí, sepse a krvácení.

Před léčbou přípravkem Victrelis a v jejím průběhu je nutno provést kompletní vyšetření krevního obrazu (včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů), a to před zahájením léčby a ve 2., 4., 8. a 12. týdnu léčby. Další vyšetření krevního obrazu je nutno provést, kdykoliv je to z klinického pohledu indikováno.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
oddělení farmakovigilance
Šrobárova 48
Praha 10, 100 41
email: farmakovigilance@sukl.cz.

Seznam literatury:

1. Souhrn údajů o přípravku Victrelis.
2. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al. Hepatitis C virus treatment-related anaemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010; 139:1602-1611.
3. Souhrn údajů o přípravcích Copegus and Rebetol.
4. Data on file. P05101, P05216 and P06086 (Boceprevir Phase 3 Clinical Trials) CSRs. October 20 and 22, 2010.
5. Sulkowski, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates, EASL 2011 Berlin Germany March 30-Apr 2.
6. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al. Hepatitis C virus treatment-related anaemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010; 139(5):1602-1611.
7. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment experienced patients with hcv-cirrhosis in a multicentre cohort of the French early access programme (anrs co20-cupic)- nct01514890, 2013.
8. Calleja JL, Pascasio JM, Ruiz-Antoran B, Larrubia JR, Gea F, Revilla JDL, et al. Efficacy and safety of triple-therapy with peginterferon-ribavirin, and boceprevir as compassionate-use in Spanish patients with hepatitis c genotype 1 with severe fibrosis: interim-analysis at 12 weeks [Abstract]. *J Hepatol* 2013;58: S326-S327.
9. Data on file. P03523, P05216, P05101, P05514, P06086, and P05685
10. Louie et al. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis*, 2011, 18, 1–7.
11. Nachnani et al. Predictors of hematological abnormalities in patients with chronic hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ann Hematol* 2010. 89:121–125.
12. Ridruejo et al. Efficacy, tolerability and safety in the treatment of chronic hepatitis C with combination of PEG-Interferon – Ribavirin in daily practice. *Annals of Hepatology*. 2010 9(1):46-51.

