

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INCIVO 375 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 375 mg телапревир (telaprevir).

Помощно вещество: 2,3 mg натрий в една филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти таблетки с форма на капсула с дължина около 20 mm, с надпис „T375” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С генотип 1 при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (включително и цироза):

- които не са се подлагали на лечение;
- които са преминали лечение само с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран) или в комбинация с рибавирин, в това число и такива с рецидив, с частичен отговор и без отговор към лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с INCIVO трябва да започне и да се следи от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

1 125 mg INCIVO (три филмирани таблетки по 375 mg) трябва да се приемат перорално два пъти дневно (b.i.d.) с храна. Като алтернатива, 750 mg (две таблетки по 375 mg) могат да се приемат перорално на всеки 8 часа (q8h) с храна. Общата дневна доза е 6 таблетки (2 250 mg). Приемът на INCIVO без храна или без оглед на интервала на приемане може да доведе до понижени плазмени концентрации на телапревир, което може да намали терапевтичния ефект на INCIVO.

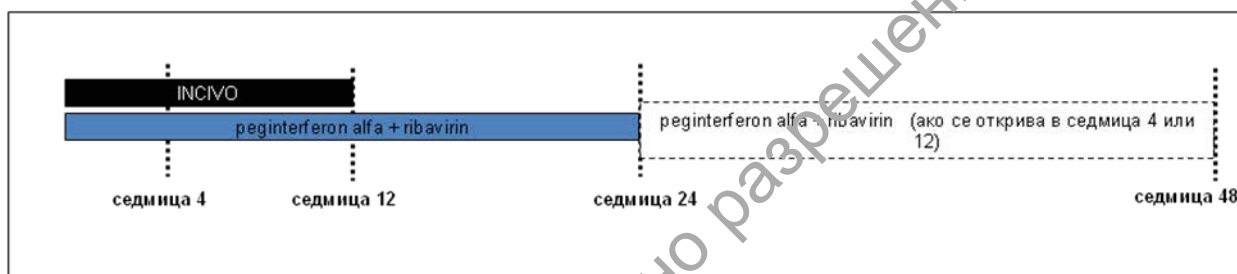
INCIVO трябва да се прилага в комбинация с рибавирин и пегинтерферон алфа-2a или -2b. Направете справка с точки 4.4 и 5.1 във връзка с избора на пегинтерферон алфа-2a или -2b. Относно конкретни указания за дозиране на пегинтерферон алфа и рибавирин, трябва да направите справка с кратките характеристики на тези лекарствени продукти.

Продължителност на лечението – нелекувани досега възрастни пациенти и преминали лечение пациенти с рецидив

Лечението с INCIVO трябва да започне в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин и да се прилага в продължение на 12 седмици (вж. фигура 1).

- Пациентите, при които наличието на хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV РНК) не може да се открие (целта не е открита) на 4-тата и 12-тата седмица, продължават лечението само с пегинтерферон алфа и рибавирин за още 12 допълнителни седмици, при което общата продължителност на терапията е 24 седмици.
- Пациентите, при които наличието на HCV РНК се открива на 4-тата или 12-тата седмица, продължават лечението само с пегинтерферон алфа и рибавирин за още 36 допълнителни седмици, при което общата продължителност на терапията е 48 седмици.
- За всички пациенти с цироза, независимо от това, че на 4-тата или 12-тата седмица не се открива HCV РНК (целта не е открита), се препоръчва продължаване на лечението само с пегинтерферон алфа и рибавирин за още 36 допълнителни седмици, при което общата продължителност на терапията е 48 седмици (вж. точка 5.1).

Фигура 1: Продължителност на лечението при нелекувани досега пациенти и преминали лечение пациенти с рецидив

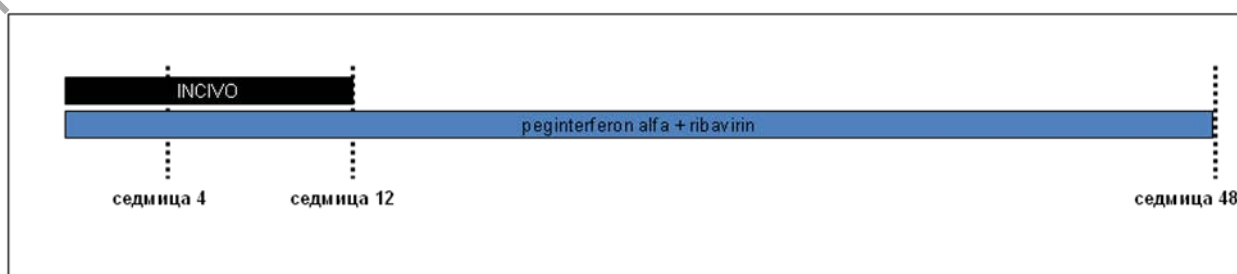


Нивата на HCV РНК трябва да се проследяват в седмици 4 и 12, за да се определи продължителността на лечението. Във Фаза 3 проучвания е използван чувствителен PCR анализ в реално време с граница на количествени колебания 25 IU/ml и граница на определяне 10-15 IU/ml, за да се установи дали нивата на HCV РНК са неоткриваеми (целта не е открита) (вж. точка 5.1). Откриваеми нива на HCV РНК под долната граница на количествения анализ не трябва да се използват като заместител за „неоткриваемите“ (целта не е открита) при вземането на решения относно продължителността на лечението, тъй като това може да доведе до недостатъчно продължителна терапия и по-висок процент рецидиви. Вижте таблица 1 относно насоки за прекратяване на лечението с INCIVO, пегинтерферон алфа и рибавирин.

Продължителност на лечението – лекувани преди това възрастни пациенти с предшестващ частичен отговор или пациенти, при които липсва предшестващ отговор

Лечението с INCIVO трябва да започне в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин и да се прилага за период от 12 седмици, след което се продължава само с пегинтерферон алфа и рибавирин (без INCIVO) до обща продължителност на терапията от 48 седмици (вж. фигура 2).

Фигура 2: Продължителност на лечението при лекувани преди пациенти с предшестващ частичен или предшестващ липсващ отговор



Нивата на HCV РНК трябва да се проследяват в седмици 4 и 12. Вижте таблица 1 относно насоки за прекратяване на лечението с INCIVO, пегинтерферон алфа и рибавирин.

Всички пациенти

Тъй като постигането на траен вирусологичен отговор (sustained virological response, SVR) е много малко вероятно при пациенти с незадоволителен вирусологичен отговор, се препоръчва прекратяване на лечението при пациенти с HCV РНК > 1 000 IU/ml в седмица 4 или седмица 12 (вж. Таблица 1).

Лекарствени продукти	HCV РНК > 1 000 IU/ml в седмица 4 от лечението ^a	HCV РНК > 1 000 IU/ml в седмица 12 от лечението ^a
INCIVO	Трайно прекратяване на приема	Завършено лечение с INCIVO
Пегинтерферон и рибавирин	Трайно прекратяване на приема	

^a лечение с INCIVO, пегинтерферон алфа и рибавирин. Изпълнението на тези насоки може да е различно, когато преди започване на терапия с INCIVO е прилагано въвеждащо лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин (вж. точка 5.1).

Във Фаза 3 проучванията никой от пациентите с нива на HCV РНК > 1 000 IU/ml в седмици 4 или 12 не е получил SVR при непрекъснато лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин. При нелекуваните досега пациенти, във Фаза 3 проучванията, траен вирусологичен отговор (SVR) са постигнали 4/16 (25%) от пациентите с нива на HCV РНК между 100 IU/ml и 1 000 IU/ml в седмица 4. При пациентите с HCV РНК между 100 IU/ml и 1 000 IU/ml SVR е постигнат в седмица 12 в съотношение 2/8 (25%).

При пациенти с предшестващ липсващ отговор трябва да се обмисли провеждането на допълнителен HCV РНК тест между седмици 4 и 12. В случай че концентрацията на HCV РНК е > 1 000 IU/ml, приемът на INCIVO, пегинтерферон алфа и рибавирин трябва да бъде прекратен.

При пациенти, получаващи общо 48 седмици лечение, приемът на пегинтерферон алфа и рибавирин трябва да бъде прекратен, ако има откриваеми нива на HCV РНК в седмици 24 или 36.

INCIVO трябва да се прилага заедно с пегинтерферон алфа и рибавирин, за да се предотврати неуспех на лечението.

За да се избегне неуспех на лечението, дозата на INCIVO не трябва да се намалява или прекъсва.

Ако лечението с INCIVO е прекратено поради нежелани лекарствени реакции или незадоволителен вирусологичен отговор, лечението с INCIVO не трябва да се възобновява.

За промяна на дозата, прекъсване, прекратяване или възобновяване на приема на пегинтерферон алфа и рибавирин направете справка с кратките характеристики на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Когато се приема два пъти дневно (b.i.d.) в случай че приемът на дозата INCIVO е пропуснат в рамките на 6 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат предписаната доза INCIVO с храна възможно най-скоро. Ако се установи, че дозата е пропусната за повече от 6 часа от времето за прием на INCIVO, пропуснатата доза трябва да се прескочи и пациентът трябва да възстанови нормалната си схема на прилагане.

Когато се приема на всеки 8 часа (q8h), в случай че приемът на дозата INCIVO е пропуснат в рамките на 4 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат предписаната доза INCIVO с храна възможно най-скоро. Ако се установи, че дозата е пропусната за повече от 4 часа от времето за прием на INCIVO, пропуснатата доза трябва да се прескочи и пациентът трябва да възстанови нормалната си схема на прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Липсват клинични данни от приложението на INCIVO при пациенти с HCV с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.4). При HCV-отрицателни пациенти с тежко бъбречно увреждане не се наблюдава клинично значима промяна в експозицията на телтапревир (вж. точка 5.2). Затова не се препоръчва промяна на дозата на INCIVO при пациенти с HCV с бъбречно увреждане.

Липсват клинични данни от приложението на INCIVO при пациенти на хемодиализа.

Вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин за пациенти с $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$.

Чернодробно увреждане

INCIVO не се препоръчва при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C, оценка ≥ 7) или декомпенсирано чернодробно засояване (асцит, кървене поради портална хипертония, енцефалопатия и/или жълтеница, различна от синдром на Gilbert, вж. точка 4.4). Не се изисква промяна на дозата на INCIVO, когато се прилага при пациенти с хепатит C, с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, оценка 5-6).

Вижте също и кратките характеристики на продуктите пегинтерферон алфа и рибавирин, които са противопоказани при оценка по Child-Pugh ≥ 6 .

Коинфекция с HCV/човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1)

Пациенти коинфектирани с HCV/HIV-1 трябва да бъдат третирани по същия начин, както и пациентите, инфектирани само с HCV. Лекарствените взаимодействия трябва внимателно да се обмислят, вижте точки 4.4 и 4.5. Пациентите на лечение с ефавиренц трябва да получават 1 125 mg INCIVO на всеки 8 часа. За резултатите, получени при HIV коинфектирани пациенти вижте точка 5.1.

Пациенти с чернодробна трансплантация без цироза

Лечението с INCIVO трябва да се започне в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин и да се прилага в продължение на 12 седмици с допълнителни 36 седмици лечение само с пегинтерферон алфа и рибавирин, при което общата продължителност на терапията е 48 седмици. При стабилни пациенти с чернодробна трансплантация не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.8 и 5.1). При започване на терапия се препоръчва по-ниска доза рибавирин (600 mg/ден) (вж. точка 5.1). При започване и прекратяване на терапия с INCIVO е необходимо значително коригиране на дозите на прилаганите едновременно такролимус или циклоспорин А (вж. точки 4.4 и 4.5, Имуносупресори).

Пациенти в старческа възраст

Клиничните данни от приложението на INCIVO при пациенти с HCV на възраст ≥ 65 години са ограничени.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на INCIVO при деца на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели (т.е. да не ги дъвчат, чупят или разтварят).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с активни вещества, чиито клирънс е силно зависим от CYP3A и при които повишените плазмени концентрации се свързват със сериозни и/или животозастрашаващи събития. Тези активни вещества включват алфутозин, амиодарон, бепридил, хинидин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, производни на ерготамин (дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин), ловастатин, симвастатин, аторвастатин, силденафил или тадалафил (само когато се прилага за лечение на белодробна артериална хипертония), кветиапин, както и перорално приложени мидазолам или триазолам (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с антиаритмици клас Ia или III с изключение на интравенозен лидокаин (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на INCIVO с активни вещества, които са силни CYP3A индуктори, напр. рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал може да доведе до по-ниска експозиция и загуба на ефикасност на INCIVO.

Вижте кратките характеристики на продуктите пегинтерферон алфа и рибавирин, където са посочени техните противопоказания, тъй като INCIVO трябва да се прилага в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежък обрив

При комбинирано лечение с INCIVO са докладвани тежки, потенциално животозастрашаващи и с фатален изход кожни реакции. При пост-маркетинговия опит е наблюдавана тежка епидермална некролиза (ТЕН) включително и с фатален изход (вж. точка 4.8). Докладвани са случаи с фатален изход при пациенти с прогресиращ обрив и системни симптоми, които продължават да получават комбинирано лечение с INCIVO, след идентифициране на сериозна кожна реакция.

В плацебо-контролирани Фаза 2 и 3 проучвания, тежък обрив (основно екзематозен, пруритичен и обхващащ площ над 50% от телесната повърхност) се съобщава при 4,8% от пациентите, които получават комбинирано лечение с INCIVO, в сравнение с 0,4% при получаващите пегинтерферон алфа и рибавирин. Наличните данни показват, че пегинтерферон алфа, може би и рибавирин могат да допринесат за честотата и тежестта на обривите, свързани с комбинираното лечение с INCIVO.

5,8% от пациентите са прекратили приема само на INCIVO поради поява на обриви, а 2,6% са прекратили комбинираното лечение с INCIVO поради обриви, в сравнение с нито един от тези, приемащи пегинтерферон алфа и рибавирин.

В плацебо-контролираните Фаза 2 и 3 проучвания 0,4% от пациентите са със съмнение за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)). В клиничния опит с INCIVO по-малко от 0,1% от пациентите са получили **синдром на Stevens-Johnson (SJS)**. Всички тези реакции преминават след прекратяване на лечението.

DRESS се изразява като обрив с еозинофилия, който се свързва с един или повече от следните признаци: треска, лимфаденопатия, лицев едем и засягане на вътрешните органи (чернодробни, бъбречни, белодробни). Може да се появи по всяко време след началото на лечението, въпреки

че при повечето случаи се е появил между 6 и 10 седмици след започване на лечението с INCIVO.

Предписващите лечението лекари трябва да се погрижат пациентите да бъдат напълно информирани за риска от тежки обриви и да се консултират незабавно с предписващите лечението лекари в случай на поява на нов обрив или влошаване на съществуващ такъв. Всички обриви трябва да се следят за прогресия и до тяхното отзвучаване. Отзвучаването на обрива може да отнеме няколко седмици. Други лекарствени продукти, свързани с тежки кожни реакции, трябва да се използват внимателно по време на комбинираното лечение с INCIVO, за да се избегне евентуална неяснота относно това кой лекарствен продукт е допринесъл за тежката кожна реакция. В случай на сериозна кожна реакция, трябва да се обмисли прекъсването на други лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани със сериозни кожни реакции.

За допълнителна информация относно леките до умерени обриви вижте точка 4.8.

Препоръките за проследяване на кожните реакции и прекратяване на приема на INCIVO, рибавирин и пегинтерферон алфа са обобщени в таблицата по-долу:

Степен и признаци на кожните реакции	Препоръки за проследяване на кожните реакции и прекратяване на приема на INCIVO, рибавирин и пегинтерферон алфа при тежък обрив
Лек обрив: локализиран кожен обрив и/или кожен обрив с ограничено разпространение (до няколко изолирани участъка по тялото)	Следете за прогресия или системни симптоми до преминаване на обрива.
Умерен обрив: дифузен обрив $\leq 50\%$ от телесната повърхност	<p>Следете за прогресиране или системни симптоми до преминаване на обрива. Обмислете консултация с дерматолог.</p> <p>При умерен обрив, който прогресира, трябва да се обмисли окончателно прекратяване на приема на INCIVO. В случай че обривът не се подобри до 7 дни след спиране на INCIVO, трябва да се прекрати приемът на рибавирин. Това може да се наложи и по-рано, ако обривът се влоши въпреки прекратяването на телапревир. Приемът на пегинтерферон алфа може да продължи, освен ако прекратяването не е медицински показано.</p> <p>При умерен обрив, който прогресира до тежък ($\geq 50\%$ от телесната повърхност), прекратете окончателно приема на INCIVO (вж. по-долу).</p>

<p>Тежък обрив: степен на обрива >50% от телесната повърхност или свързан с везикули, були, язви различни от SJS</p>	<p>Незабавно и трайно прекратете приема на INCIVO. Препоръчва се консултация с дерматолог. Следете за прогресиране или системни симптоми до преминаване на обрива.</p> <p>Приемът на пегинтерферон алфа и рибавирин може да продължи. В случай че не се наблюдава подобрене до 7 дни след спиране на INCIVO, трябва да се обсъди последователно или едновременно прекъсване или прекратяване на приема на рибавирин и/или пегинтерферон алфа. При наличие на медицински показания може да се наложи по-скорошно прекъсване или прекратяване на приема на пегинтерферон алфа и рибавирин.</p>
<p>Сериозни кожни реакции включително обрив със системни симптоми, прогресиращ тежък обрив, съмнения или диагноза за генерализиран булозен обрив, DRESS, SJS/TEH, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, еритема мултиформе</p>	<p>Незабавно и окончателно прекратете приема на INCIVO, пегинтерферон алфа и рибавирин. Консултирайте се с дерматолог.</p>

След като веднъж е бил спрял поради кожна реакция, приемът на INCIVO не трябва да се възобновява. Вижте също и кратките характеристики на продуктите пегинтерферон алфа и рибавирин за тежки кожни реакции, свързани с тези лекарствени продукти.

Анемия

В плацебо-контролирани Фаза 2 и 3 клинични проучвания общата честота и тежест на случаите на анемия са се увеличили при комбинираното лечение с INCIVO в сравнение с терапията само с пегинтерферон алфа и рибавирин. Стойности на хемоглобина < 10 g/dl се наблюдават при 34% от пациентите, които получават комбинирано лечение с INCIVO и при 14% от пациентите, получаващи пегинтерферон алфа и рибавирин. Стойности на хемоглобина < 8,5 g/dl се наблюдават при 8% от комбинираното лечение с INCIVO в сравнение с 2% от пациентите, получаващи пегинтерферон алфа и рибавирин. Нивото на хемоглобина спада през първите 4 седмици от лечението, като най-ниски стойности се достигат в края на приложението на INCIVO. След края на лечението с INCIVO нивото на хемоглобина постепенно се подобрява.

Нивото на хемоглобина трябва да се следи на редовни интервали преди и по време на комбинираното лечение с INCIVO (вж. точка 4.4 „Лабораторни изследвания”).

Намаляването на дозата рибавирин е препоръчителният подход за овладяване на възникващата в хода на лечението анемия. Вижте кратката характеристика на продукта рибавирин за информация относно намаляване на дозата и/или спиране на приема на рибавирин. Ако приемът на рибавирин се прекрати трайно с цел да се овладее анемията, приемът на INCIVO също трябва да се спре. Ако приемът на INCIVO се прекрати заради анемия, пациентите може да продължат лечението с пегинтерферон алфа и рибавирин. Приемът на рибавирин може да бъде възобновен съгласно препоръките за промяна на дозата на този продукт. Дозата на INCIVO не трябва да се намалява и приемът на INCIVO не трябва да се възобновява, след като веднъж е бил спрял.

Бременност и изисквания за контрацепция

Тъй като INCIVO трябва да се прилага в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, противопоказанията и предупрежденията, отнасящи се за тези лекарствени продукти, се отнасят и за комбинираната терапия.

При всички животински видове, изложени на рибавирин, се наблюдават значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти, затова жените-пациенти и партньорките на мъжете-пациенти трябва да бъдат особено предпазливи при предпазването от бременност.

Жените-пациенти в детеродна възраст и техните партньори както и мъжете-пациенти и техните партньорки трябва да прилагат 2 ефективни метода на контрацепция по време на лечението с INCIVO и след това, както се препоръчва в Кратката характеристика на продукта рибавирин и както е описано по-долу.

Хормоналните контрацептиви може да бъдат продължени, но може да не са надеждни по време на лечението с INCIVO и в продължение на два месеца след спиране на INCIVO (вж. точка 4.5). През този период жените-пациенти в детеродна възраст трябва да използват два ефективни нехормонални контрацептивни метода. Два месеца след завършване на лечението с INCIVO хормоналните контрацептиви отново са подходящи като един от двата задължителни метода за контрол на раждаемостта.

За допълнителна информация вижте точки 4.5 и 4.6.

Сърдечно-съдови заболявания

Резултатите от проучване, проведено при здрави доброволци, сочат умерен ефект на телупревир в доза от 1 875 mg на всеки 8 часа върху QTcF-интервала с максимално средно увеличение от 8,0 msec, коригирано спрямо плацебо (90% доверителен интервал: 5,1-10,9) (вж. точка 5.1). Експозицията при тази доза може да се сравни с експозицията при пациенти, инфектирани с HCV, получаващи доза от 750 mg INCIVO на всеки 8 часа в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Потенциалното клинично значение на тези находки е несигурно.

INCIVO трябва да се използва внимателно с клас Ic антиаритмиците пропафенон и флекаинид, което включва и прилагането на подходящо клинично и ЕКГ проследяване.

Препоръчва се повишено внимание, когато се предписва INCIVO едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират удължаване на QT-интервала и които са CYP3A субстрати като еритромицин, кларитромицин, телитромицин, позаконазол, вориконазол, кетоконазол, такролимус, салметерол (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва едновременно приложение на INCIVO с домперидон (вж. точка 4.5). INCIVO може да повиши концентрациите на едновременно прилагания лекарствен продукт и това може да доведе до повишен риск от свързани с него сърдечно-съдови нежелани реакции. В случай че едновременното приложение на подобни лекарствени продукти с INCIVO се счита за крайно необходимо, се препоръчва клинично проследяване, включващо ЕКГ изследвания. Вижте също точка 4.3 за лекарствени продукти, чието едновременно приложение с INCIVO е противопоказано.

Употребата на INCIVO трябва да се избягва при пациенти с вродено удължаване на QT-интервала или фамилна анамнеза за вродено удължаване на QT-интервала или внезапна смърт. В случай че лечението с INCIVO при такива пациенти се счита за крайно необходимо, те трябва да се проследяват отблизо, включително и ЕКГ изследвания.

Прилагайте INCIVO внимателно при пациенти с:

- анамнеза за придобито удължаване на QT-интервала;
- клинично значима брадикардия (постоянна сърдечна честота < 50 bpm);
- анамнеза за сърдечна недостатъчност с намалена левокамерна фракция на изтласкване;
- необходимост от лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, но чийто метаболизъм не е основно зависим от CYP3A4 (напр. метадон, вж. точка 4.5).

Такива пациенти трябва да се проследяват внимателно, включително и ЕКГ изследвания.

Електролитните нарушения (напр. хипокалиемия, хипомагnezемия и хипокалциемия) трябва да се проследяват и коригират, ако е необходимо, преди началото и по време на терапията с INCIVO.

Употреба при пациенти с напреднало чернодробно заболяване

Установено е, че хипоалбуминемията и ниският брой на тромбоцитите са показатели за тежки усложнения при чернодробни заболявания, както и при терапии, базирани на интерферон (напр. чернодробна декомпенсация, сериозни бактериални инфекции). Освен това при употребата на INCIVO с пегинтерферон и рибавирин при пациенти с тези характеристики се наблюдава висока честота на анемия. Приложението на INCIVO в комбинация с пегинтерферон и рибавирин не се препоръчва при пациенти с брой на тромбоцитите $< 90\,000/\text{mm}^3$ и/или албумин $< 3,3\text{ g/dl}$. Когато INCIVO се прилага при пациенти с напреднало чернодробно заболяване, се препоръчва много стриктно наблюдение и ранно овладяване на нежеланите събития.

Лабораторни изследвания

Нивата на HCV РНК трябва да се проследяват в седмици 4 и 12, както и съгласно клиничните показания (вижте също насоки за прекратяване на INCIVO, точка 4.2).

Всички пациенти трябва да преминат лабораторни изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене на белите кръвни клетки, електролити, серумен креатинин, чернодробни функционални тестове, TSH, пикочна киселина) преди началото на комбинирано лечение с INCIVO.

Изходните стойности, които са препоръчителни при започване на комбинирано лечение с INCIVO, са следните:

- хемоглобин: $\geq 12\text{ g/dl}$ (жени); $\geq 13\text{ g/dl}$ (мъже);
- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$;
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1\,500/\text{mm}^3$;
- адекватно контролирана функция на щитовидната жлеза (TSH);
- изчислен креатининов клирънс $\geq 50\text{ ml/min}$;
- калий $\geq 3,5\text{ mmol/l}$;
- албумин $> 3,3\text{ g/dl}$.

Хематологични изследвания (включително и диференциално броене на белите кръвни клетки) се препоръчват в седмици 2, 4, 8 и 12, а след това, когато е подходящо от клинична гледна точка.

Биохимични изследвания (електролити, серумен креатинин, пикочна киселина, чернодробни ензими, билирубин, TSH) се препоръчват на същите интервали, както и хематологичните или според клиничните показания (вж. точка 4.8).

Вижте кратките характеристики на продуктите пегинтерферон алфа и рибавирин, включително и изискванията за провеждане на тестове за бременност (вж. точка 4.6).

Употреба на INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа-2б

Всички Фаза 3 проучвания са проведени с пегинтерферон алфа-2а в комбинация с INCIVO и рибавирин. Липсват данни за употребата на INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа-2б при пациенти, преминали лечение, а данните при нелекувани досега пациенти са ограничени. Нелекуваните досега пациенти, подложени на лечение с пегинтерферон алфа-2а/рибавирин ($n = 80$) или пегинтерферон алфа-2б/рибавирин ($n = 81$) в комбинация с INCIVO в открито проучване, са демонстрирали сходни степени на поддържане на траен вирусологичен отговор. Но при пациентите, лекувани с пегинтерферон алфа-2б, се наблюдават по-чести случаи на вирусологичен пробив и те по-рядко отговарят на критериите за по-кратка обща продължителност на лечението (вж. точка 5.1).

Обща информация

INCIVO не трябва да се прилага като монотерапия и трябва да се предписва единствено в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Затова преди началото на терапия с INCIVO трябва да се направи справка с кратките характеристики на продуктите пегинтерферон алфа и рибавирин.

Липсват клинични данни за пациенти на повторно лечение, които са имали неуспех при лечение базирано на HCV NS3-4A протеазен инхибитор (вж. точка 5.1).

Незадоволителен вирусологичен отговор

При пациенти с незадоволителен вирусологичен отговор лечението трябва да се прекрати (вж. точки 4.2 и 4.4 Лабораторни изследвания).

Употреба на INCIVO за лечение на други HCV генотипове

Липсват достатъчно клинични данни в подкрепа на лечението на пациенти с HCV генотипове, различни от генотип 1. Затова не се препоръчва употребата на INCIVO при пациенти, чийто HCV генотип не е генотип 1.

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността не са установени при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (CrCl < 50 ml/min) или при пациенти на хемодиализа. Направете справка с точка 4.4 „Лабораторни изследвания“. Вижте също и Кратката характеристика на продукта рибавирин за пациенти с CrCl < 50 ml/min (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

INCIVO не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, оценка ≥ 10) или декомпенсирано чернодробно заболяване (асцит, кървене поради портална хипертония, енцефалопатия и/или жълтеница, различна от синдром на Gilbert) и употребата му в тези популации не се препоръчва.

INCIVO не е проучван при HCV-инфектирани пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B, оценка 7-9). При HCV-отрицателни пациенти с умерено чернодробно увреждане се наблюдава понижена експозиция на телтапревир. Не е определена подходяща доза INCIVO за пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, които са инфектирани с хепатит C. Ето защо INCIVO не се препоръчва при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Вижте кратките характеристики на продуктите пегинтерферон алфа и рибавирин, които трябва да се прилагат едновременно с INCIVO.

Пациенти с трансплантирани органи

Направена е оценка при комбинация на INCIVO с пегинтерферон алфа и рибавирин при 74 пациенти с HCV-1 инфекция, след чернодробна трансплантация без цироза, които са на терапия с такролимус или циклоспорин А. При започване на лечение с INCIVO, дозите на едновременно приложените такролимус или циклоспорин А, е необходимо да бъдат значително намалени, включително с удължаване на интервала на дозиране на такролимус, за да се поддържат терапевтичните плазмени концентрации на имunosупресора. След завършване на лечението с INCIVO, дозите на такролимус или циклоспорин А трябва да се повишат, а интервалът на дозиране на такролимус трябва да се намали. При някои пациенти може да се наложи прилагането на по-високи дози такролимус или циклоспорин А, отколкото в началото на лечението. Тези промени трябва да са въз основа на често наблюдение на плазмените концентрации на такролимус или циклоспорин А, по време на лечението с INCIVO. За информация относно употребата на INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, при нелекувани досега и при лекувани преди това пациенти с HCV-1 инфекция, които са с чернодробна трансплантация и са били на стабилен режим на имunosупресорите такролимус или циклоспорин А, вижте точки 4.2, 4.5, Имunosупресори, 4.8 и 5.1.

Липсват клинични данни относно лечението на пре-или перичернодробна или друга трансплантация при пациенти с INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.

Коинфекция с HCV/HIV

Взаимодействията между телапревир и HIV-антивирусни продукти са чести и препоръките, посочени в таблица 2, точка 4.5, трябва да се следват внимателно.

Трябва да се има предвид следното за схемите, които могат да бъдат използвани за лечение на HIV (не само тези посочени по-долу):

Атазанавир/ритонавир: тази комбинация е свързана с висока честота на хипербилирубинемия/иктер. По време на лечението с INCIVO в проучване HPC3008 (вж. точки 4.8 и 5.1), се наблюдава преходно увеличение на билирубин до степен 3 (2,5 до ≤ 5 пъти ULN) и степен 4 (> 5 пъти ULN), съответно при 39% и при 22% от 59-те пациенти на атазанавир/ритонавир.

Ефавиренц: при тази комбинация дозата на телапревир трябва да се увеличи до 1-125 mg три пъти дневно (на всеки 8 часа).

Коинфекция с HCV и HBV (хепатит В вирус)

Липсват данни за употребата на INCIVO при пациенти, инфектирани едновременно с HCV и HBV.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на INCIVO при деца и юноши под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността му не са установени в тази популация.

Заболяване на щитовидната жлеза

По време на комбинираното лечение с INCIVO може да се наблюдава повишаване на стойностите на тироидстимулиращия хормон (TSH), което може да е показател за влошаване или рецидив на съществуващ преди или предходен хипотироидизъм или нововъзникнал хипотироидизъм (вж. точка 4.8). Нивата на TSH трябва да се определят преди и по време на курса на комбинирано лечение с INCIVO и да се лекуват според клиничните изисквания, включително и с потенциално променяне на заместителната терапия на щитовидната жлеза при пациенти със съществуващ преди хипотироидизъм (вж. точка 4.4 Лабораторни изследвания).

Взаимодействия с лекарствени продукти

Телапревир е мощен инхибитор на важния лекарствометаболизиращ ензим CYP3A4. Повишени системни експозиции се очакват, ако телапревир е комбиниран с лекарства, метаболизиращи във висока степен с този ензим. Вижте точка 4.3 за списък на лекарствени продукти, които са противопоказани за употреба с INCIVO поради потенциални животозастрашаващи нежелани реакции или потенциална загуба на терапевтичен ефект на INCIVO. Вижте точка 4.5 за установени и други потенциално значими лекарствени взаимодействия.

Важна информация за някои от съставките на INCIVO

Този лекарствен продукт съдържа 2,3 mg натрий в една таблетка, което трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Телапревир се метаболизира частично в черния дроб от CYP3A и е субстрат на P-гликопротеин (P-gp). В метаболизма също участват и други ензими (вж. точка 5.1). Едновременното приложение на INCIVO и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A и/или P-gp, може да намали значимо плазмените концентрации на телапревир. Едновременното приложение на INCIVO и лекарствени продукти, които инхибират CYP3A и/или P-gp, може да повиши плазмените концентрации на телапревир.

INCIVO е силен, времезависим инхибитор на CYP3A4 и освен това значимо инхибира P-gp. Времевата зависимост показва, че инхибирането на CYP3A4 може да се засили през първите 2 седмици от лечението. След края на лечението може да е необходима около една седмица за пълното изчезване на инхибирането. Приложението на INCIVO може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A или P-gp, което може да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани лекарствени реакции. Въз основа на резултатите от клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия (напр. есциталопрам, золпидем, етинилестрадиол), не може да се изключи индуциране на метаболитни ензими чрез телапревир.

Телапревир инхибира полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP), OATP1B1 и OATP2B1. Едновременното приложение на INCIVO и лекарства, пренасяни от тези транспортери като флувастатин, правастатин, розувастатин, питавастатин, бозентан и репаглинид, трябва да се предприема с повишено внимание (вж. таблица 2). Симвастатин е противопоказан поради прогнозирано значително увеличение на експозицията, причинено от множество механизми.

Въз основа на *in vitro* проучвания, телапревир може потенциално да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията зависи от транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion, MATE), MATE1 и MATE2-K (вж. таблица 2).

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Противопоказания за едновременна употреба (вж. точка 4.3)

INCIVO не трябва да се прилага едновременно с активни вещества, чиито клирънс е силно зависим от CYP3A и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития като сърдечна аритмия (напр. амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин) или периферен вазоспазъм или исхемия (напр. дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин), или миопатия, включително и рабдомиолиза (напр. ловастатин, симвастатин, аторвастатин), или удължена или повишена седация или респираторна депресия (напр. кветиапин, перорално приложен мидазолам или триазолам), или хипотония или сърдечна аритмия (напр. алфузозин и силденафил за пулмонална артериална хипертония).

INCIVO не трябва да се прилага едновременно с антиаритмици клас Ia или III, с изключение на интравенозен лидокаин.

INCIVO трябва да се използва внимателно с клас Ic антиаритмиците пропafenон и флекаинид, което включва и прилагането на подходящо клинично и ЕКГ проследяване (вж. точка 4.4).

Рифампицин

Рифампицин намалява плазмената AUC на телапревир с приблизително 92%. Затова INCIVO не трябва да се прилага едновременно с рифампицин.

*Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)*

Плазмените концентрации на телапревир може да се понижат в резултат на едновременната употреба с билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Затова билкови препарати, които съдържат жълт кантарион, не трябва да се комбинират с INCIVO.

Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал

Едновременното приложение с индуктори може да доведе до намалена експозиция на телапревир с риск от по-слаба ефикасност. Мощните индуктори на CYP3A като карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал са противопоказани (вж. точка 4.3)

Леки и умерени индуктори на CYP3A

Трябва да се избягва употребата на леки и умерени индуктори на CYP3A, по-специално при пациенти, които са с предшестващ липсващ отговор (с предшестващ частичен или нулев отговор за пегинтерферон алфа/рибавирин), освен ако не са дадени конкретни препоръки за дозиране (вж. Таблица 2).

Други комбинации

В таблица 2 са представени препоръките за дозиране в резултат на лекарствените взаимодействия с INCIVO. Тези препоръки се основават или на проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с *) или на прогнозираните взаимодействия поради очакваната степен на взаимодействие и потенциал за сериозни нежелани реакции или загуба на ефикасност. Повечето проучвания за лекарствени взаимодействия с телапевир са проведени с доза от 750 mg на всеки 8 часа (q8h). Предвид че при режим от 1 125 mg два пъти дневно (b.i.d.) дневната доза на телапевир е същата и със сходна лекарствена експозиция, се очаква свързаните с нея лекарствени взаимодействия също да са сходни.

Посоката на стрелката (↑ = увеличение, ↓ = намаление, ↔ = без промяна) за всеки фармакокинетичен параметър се базира на 90% доверителен интервал на геометричното средно съотношение в рамките на (↔), под (↓) или над (↑) диапазона 80-125%.

Таблица 2: ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОЗИРАНЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефект върху концентрацията на INCIVO или съпътстващия лекарствен продукт и възможен механизъм	Клиничен коментар
АНАЛГЕТИЦИ		
алфентанил фентанил	↑ алфентанил ↑ фентанил	Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните ефекти и нежеланите реакции (включително респираторна депресия), когато телапевир се прилага едновременно с алфентанил или фентанил, включително перорални, букални, назални и трансдермални или трансмукозни препарати на фентанил с удължено освобождаване, особено в началото на лечението. Може да е необходима корекция на дозата на фентанил или алфентанил. Най-изявени реакции се очакват при пероралните, назалните и букалните/сублингвалните форми на фентанил.
АНТИАРТМИЧНИ СРЕДСТВА		
лидокаин (интравенозен)	↑ лидокаин инхибиране на CYP3A	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение когато интравенозен лидокаин се използва за лечение на остра камерна аритмия.
дигоксин*	↑ дигоксин AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) ефект върху транспорта на Р-гликопротеин в червата	Първоначално трябва да се предпише най-ниската доза дигоксин. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се наблюдават и да се използват за титриране на дозата на дигоксин с цел постигане на желанния клиничен ефект.

АНТИБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
кларитромицин еритромицин телитромицин тролеандомицин	↑ телапревир ↑ антибактериални средства инхибиране на СУРЗА	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение при едновременно приложение с INCIVO. При употребата на кларитромицин и еритромицин се съобщава за удължаване на QT-интервала и камерна аритмия тип „Torsade de Pointes”. При употребата на телитромицин се съобщава за удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.4).
АНТИКОАГУЛАНТИ		
варфарин	↑ или ↓ варфарин модулиране на метаболитни ензими	При едновременно приложение на варфарин и телапревир се препоръчва проследяване на международното нормализирано съотношение (INR).
дабигатран	↑ дабигатран ↔ телапревир ефект върху транспорта на Р-гликопротеин в червата	Препоръчва се повишено внимание, лабораторно и клинично наблюдение.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
карбамазепин*	↓ телапревир AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ карбамазепин AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) индукция на СУРЗА от карбамазепин и инхибиране на СУРЗА от телапревир	Едновременното приложение с карбамазепин е противопоказано.
фенитоин*	↓ телапревир AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,50-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ фенитоин AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) индукция на СУРЗА от фенитоин и инхибиране на СУРЗА от телапревир	Едновременното приложение с фенитоин е противопоказано.
фенобарбитал	↓ телапревир ↑ или ↓ фенобарбитал индукция на СУРЗА от фенобарбитал и инхибиране на СУРЗА от телапревир	Едновременното приложение с фенобарбитал е противопоказано.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
есциталопрам*	↔ телапревир ↓ есциталопрам AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) неизвестен механизъм	Клиничното значение е неизвестно. Може да се наложи повишаване на дозата, когато се комбинират с телапревир.

тразодон	↑ тразодон инхибиране на CYP3A	Едновременното приложение може да доведе до нежелани събития като гадене, замаяване, хипотония и синкоп. Ако тразодон се употребява заедно с телапревир, комбинацията трябва да се прилага внимателно и трябва да се предвиди по-ниска доза тразодон.
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
метформин	↑ метформин инхибиране на MATE-1 and MATE2-K	Препоръчва се внимателно наблюдение на ефикасността и безопасността на метформин при започване или спиране на INCIVO при пациенти, приемащи метформин. Може да е необходима корекция на дозата на метформин.
АНТИЕМЕТИЧНИ СРЕДСТВА		
домперидон	↑ домперидон инхибиране на CYP3A	Трябва да се избягва едновременно приложение на домперидон с INCIVO (вж. точка 4.4).
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
кетоназол* итраконазол позаконазол вориконазол	↑ кетоназол (200 mg) AUC 2,25 (1,93 – 2,61) C _{max} 1,75 (1,51 – 2,03) ↑ кетоназол (400 mg) AUC 1,46 (1,35 – 1,58) C _{max} 1,23 (1,14 – 1,33) ↑ телапревир (с кетоназол 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C _{max} 1,24 (1,10-1,41) ↑ итраконазол ↑ позаконазол ↑ или ↓ вориконазол Инхибиране на CYP3A. Поради множеството ензими, участващи в метаболизма на вориконазол, е трудно да се предвиди взаимодействието с телапревир.	Когато се налага едновременно приложение, не се препоръчват високи дози итраконазол (> 200 mg дневно) или кетоназол (> 200 mg дневно). Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение за интраконазол, позаконазол и вориконазол. При употребата на вориконазол и позаконазол се съобщава за удължаване на QT-интервала и камерна аритмия тип „Torsade de Pointes”. При употребата на кетоназол се съобщава за удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.4). Вориконазол не трябва да се прилага при пациенти, приемащи телапревир, освен ако не е преценено, че очакваната полза оправдава риска.
АНТИПОДАРОЗНИ СРЕДСТВА		
колхицин	↑ колхицин инхибиране на CYP3A	Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не трябва да приемат колхицин заедно с INCIVO поради риск от колхицинова токсичност. При пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция се препоръчва прекъсване на лечението с колхицин или прилагане само на ограничен курс на лечение с намалена доза колхицин.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
рифабутин	↓ телапревир ↑ рифабутин индукция на CYP3A от рифабутин, инхибиране на CYP3A от телапревир	Телапревир може да има по-ниска ефективност поради понижени концентрации. Не се препоръчва едновременно приложение на рифабутин и телапревир.

рифампицин	↓ телапревир AUC 0,08 (0,07 – 0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ рифампицин индукция на CYP3A от рифампицин, инхибиране на CYP3A от телапревир	Едновременното приложение на рифампицин с телапревир е противопоказано.
АНТИПСИХОТИЦИ		
кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от телапревир, концентрацията на кветиапин се очаква да се повиши.	Едновременната употреба на INCIVO и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишените плазмени концентрации на кветиапин могат да доведат до кома.
БЕНЗОДИАЗЕПИНИ		
алпразолам*	↑ алпразолам AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Клиничното значение е неизвестно.
парентерално приложен мидазолам* перорален мидазолам перорален триазолам	↑ мидазолам (интравенозен) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31) ↑ мидазолам (перорален) AUC 8,96 (7,75 – 10,35) C _{max} 2,86 (2,52 – 3,25) ↑ триазолам инхибиране от CYP3A	Едновременното приложение трябва да се осъществи в условия на клинично проследяване и подходяща медицинска помощ в случай на респираторна депресия и/или удължена седация. Трябва да се предвиди намаляване на дозата на парентерално приложения мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза. Едновременното приложение на перорален мидазолам и телапревир е противопоказано.
золпидем (небензодиазепинов хипнотик)*	↓ золпидем AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) неизвестен механизъм	Клиничното значение е неизвестно. Подържането на ефикасността може да изисква повишаване на дозата на золпидем.
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
амлодипин*	↑ амлодипин AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) инхибиране на CYP3A	Необходимо е повишено внимание и трябва да се предвиди намаляване на дозата на амлодипин. Препоръчва се клинично наблюдение.
дилтиазем фелодипин никардипин нифедипин низолдипин верапамил	↑ блокери на калциевите каналы инхибиране на CYP3A и/или ефект върху транспорта на P- гликопротеин в червата	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение на пациентите.
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
маравирок*	↑ маравирок AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Няма вероятност концентрациите на телапревир да бъдат засегнати при едновременен приложение с маравирок (въз основа на исторически данни и пътя на елиминиране на телапревир).	Маравирок 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с телапревир.

КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Системен дексаметазон	↓ телапревир индукция на СYP3A	Едновременната употреба може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на телапревир. Следователно тази комбинация трябва да се използва предпазливо или да се обсъдят алтернативи.
инхалаторни/назални флутиказон будезонид	↑ флутиказон ↑ будезонид инхибиране на СYP3A	Едновременното приложение на флутиказон или будезонид с телапревир не се препоръчва, освен ако възможните ползи за пациента не оправдават риска от страничните ефекти на системните кортикостероиди.
ЕНДОТЕЛИН-РЕЦЕПТОРЕН АНТАГОНИСТ		
бозентан	↑ бозентан ↓ телапревир индукция на СYP3A от бозентан, инхибиране на СYP3A и полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP) чрез телапревир	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение.
HIV-АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV-ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ (ПИ)		
атазанавир/ритонавир*	↓ телапревир AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ атазанавир AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,14) инхибиране на СYP3A от телапревир	Хипербилирубинемия се наблюдава често при тази комбинация. Препоръчва се клинично и лабораторно проследяване за хипербилирубинемия (вж. точка 4.4 и 4.8).
дарунавир/ритонавир*	↓ телапревир AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ дарунавир AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) неизвестен механизъм	Не се препоръчва едновременно приложение на дарунавир/ритонавир и телапревир (вж. точка 4.4).
фозампренавир/ритонавир*	↓ телапревир AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ ампренавир AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) неизвестен механизъм	Не се препоръчва едновременно приложение на фозампренавир/ритонавир и телапревир (вж. точка 4.4).
лопинавир/ритонавир*	↓ телапревир AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ лопинавир AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) неизвестен механизъм	Не се препоръчва едновременно приложение на лопинавир/ритонавир и телапревир (вж. точка 4.4).

HIV-АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА		
ефавиренц*	<p>↓ телапревир 1 125 mg на всеки 8 часа (в сравнение със 750 mg на всеки 8 часа) AUC 0,82 (0,73-0,92) C_{max} 0,86 (0,76-0,97) C_{min} 0,75 (0,66-0,86)</p> <p>↓ ефавиренц (+ TVR 1 125 mg на всеки 8 часа) AUC 0,82 (0,74-0,90) C_{max} 0,76 (0,68-0,85) C_{min} 0,90 (0,81-1,01) индуциране на СУРЗА от ефавиренц</p>	При едновременно приложение да се използва телапревир 1 125 mg на всеки 8 часа (вж. точка 4.4).
тенофовир дизопроксил фумарат*	<p>↔ телапревир AUC 1,00 (0,94-1,07) C_{max} 1,01 (0,96-1,05) C_{min} 1,03 (0,93-1,14)</p> <p>↑ тенофовир AUC 1,30 (1,22-1,39) C_{max} 1,30 (1,16-1,45) C_{min} 1,41 (1,29-1,54) ефект върху транспорта на Р-гликопротеин в червата</p>	Препоръчват се засилено клинично и лабораторно наблюдение (вж. точка 4.4).
абакавир зидовудин	Не са проучени.	Не може да се изключи ефект на телапревир върху UDP-глюкуронил трансферазата и може да повлияе плазмените концентрации на абакавир или зидовудин.
етравирин*	<p>↓ телапревир 750 mg на всеки 8 часа AUC 0,84 (0,71-0,98) C_{max} 0,90 (0,79-1,02) C_{min} 0,75 (0,61-0,92)</p> <p>↔ етравирин (+TVR 750 mg на всеки 8 часа) AUC 0,94 (0,85-1,04) C_{max} 0,93 (0,84-1,03) C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p>	При едновременно приложение не се налага промяна на дозата.
рилпивирин*	<p>↓ телапревир 750 mg на всеки 8 часа AUC 0,95 (0,76-1,18) C_{max} 0,97 (0,79-1,21) C_{min} 0,89 (0,67-1,18)</p> <p>↑ рилпивирин (+TVR 750 mg на всеки 8 часа) AUC 1,78 (1,44-2,20) C_{max} 1,49 (1,20-1,84) C_{min} 1,93 (1,55-2,41)</p>	При едновременно приложение не се налага промяна на дозата.
ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
ралтегравир*	<p>↔ телапревир AUC 1,07 (1,00-1,15) C_{max} 1,07 (0,98-1,16) C_{min} 1,14 (1,04-1,26)</p> <p>↑ ралтегравир AUC 1,31 (1,03-1,67) C_{max} 1,26 (0,97-1,62) C_{min} 1,78 (1,26-2,53)</p>	При едновременно приложение не се налага промяна на дозата.

ИНХИБИТОРИ НА НМG-CoA РЕДУКТАЗАТА		
аторвастатин*	↑ аторвастатин AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) инхибиране на СУРЗА и полипептидите, транспортиращи органични аниони (ОАТР) чрез телапревир.	Едновременната употреба на аторвастатин и телапревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
флувастатин питавастатин правастатин розувастатин	↑ статин инхибиране на СУРЗА и полипептидите, транспортиращи органични аниони (ОАТР) чрез телапревир	Изисква се повишено внимание и се препоръчва клинично наблюдение. Вижте точка 4.3 за инхибитори на НМG-CoA редуктазата, които са противопоказани с INCIVO.
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ/ЕСТРОГЕН		
етинилестрадиол* норетиндрон*	↓ етинилестрадиол AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ норетиндрон AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) неизвестен механизъм	Когато заедно с телапревир се прилагат хормонални контрацептиви, трябва да се използват допълнителни методи на нехормонална контрацепция. Пациентите, приемащи естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да се подложат на клинично наблюдение за признаци на естрогенен дефицит. Вж. точки 4.4 и 4.6.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
циклоспорин* такролимус* сиролимус	↑ циклоспорин AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ такролимус AUC 70,3 (52,9-93,4) C _{max} 9,35 (6,73-12,6) ↑ сиролимус ↑ телапревир **изчислено въз основа на данните, получени с намалена доза инхибиране на СУРЗА инхибиране на транспортни протеини	Изисква се значително намаляване на дозите имunosупресори с или без удължаване на интервалите между приемите. При едновременно приложение с телапревир се препоръчва строго наблюдение на нивото на имunosупресанта в кръвта, бъбречната функция и нежеланите реакции, свързани с приема на имunosупресанти. Такролимус може да удължи QT-интервала. (вж. точка 4.4).
ИНХАЛАТОРЕЧ БЕТА АНТАГОНИСТ		
салметерол	↑ салметерол инхибиране на СУРЗА	Не се препоръчва едновременно приложение на салметерол и телапревир. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечносъдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително и удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия (вж. точка 4.4).
ИНСУЛИНОВИ СЕКРЕТАГОЗИ		
репаглинид	↑ репаглинид инхибиране на полипептидите, транспортиращи органични аниони (ОАТР) чрез телапревир	Изисква се повишено внимание и се препоръчва клинично наблюдение.

НАРКОТИЧЕН АНАЛГЕТИК		
метадон*	<p>↓ R-метадон AUC 0,71 (0,66-0,76) C_{max} 0,71 (0,66-0,76) C_{min} 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>Без ефект върху концентрациите на несвързания R-метадон</p> <p>Изместване на метадона от плазмените протеини.</p>	<p>При започване на едновременна терапия с телапревир не се налага промяна на дозата на метадон. Препоръчва се клинично наблюдение, тъй като при някои пациенти може да се наложи корекция на дозата на метадон по време на поддържащата терапия.</p> <p>При употребата на метадон се съобщава за удължаване на QT-интервала и камерна аритмия тип „Torsade de Pointes” (вж. точка 4.4). Проследяване на ЕКГ трябва да се извърши в началото и после редовно по време на лечението с телапревир.</p>
бупренорфин*	<p>↔ бупренорфин AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93) C_{min} 1,06 (0,87-1,30)</p>	<p>Не се налага промяна на дозата бупренорфин при едновременното приложение с телапревир.</p>
PDE-5 ИНХИБИТОРИ		
силденафил тадалафил варденафил	<p>↑ PDE-5 инхибитори инхибиране на СYP3A</p>	<p>Не се препоръчва едновременно приложение на силденафил или варденафил и телапревир. Тадалафил, за лечение на еректилна дисфункция, може да се използва с повишено внимание като единична доза не надвишаваща 10 mg за 72 часа и засилен контрол за свързани с тадалафил нежелани реакции.</p> <p>Едновременното приложение на силденафил или тадалафил и телапревир за лечението на пулмонална артериална хипертония е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
езомепразол*	<p>↔ телапревир AUC 0,98 (0,91-1,05) C_{max} 0,95 (0,86-1,06)</p>	<p>Инхибиторите на протонната помпа може да се прилагат без промяна на дозата.</p>

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на INCIVO при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност при хора (вж. точка 5.3). INCIVO не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Контрацепция при мъже и жени

Тъй като INCIVO трябва да се употребява в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, противопоказанията и предупрежденията, приложими за тези лекарствени продукти, са приложими и за комбинираната терапия.

По време на комбинирано лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин, жените-пациенти с детероден потенциал и техните партньори, както и мъжете-пациенти и техните партньорки трябва да прилагат 2 ефективни метода на контрацепция по време на лечението с INCIVO. След завършване на терапията с INCIVO трябва да се следват препоръките за контрацепция, дадени в кратката характеристика на продукта рибавирин и както е посочено по-долу.

Хормоналните контрацептиви могат да бъдат продължени, но може да не са надеждни по време на лечението с INCIVO и през първите два месеца след спиране на INCIVO (вж. точка 4.5). През този период жените-пациентки с детероден потенциал трябва да използват два ефективни

не-хормонални методи на контрацепция. Два месеца след края на лечението с INCIVO, хормоналните контрацептиви отново са подходящи като един от двата задължителни метода за контрол на раждаемостта.

За допълнителна информация направете справка с кратките характеристики на продуктите рибавирин и пегинтерферон алфа.

Кърмене

Телапревир и основният му метаболит се екскретират в млякото на пълхове (вж. точка 5.3). Не е известно дали теллапревир се екскретира в кърмата. Поради вероятността от появата на нежелани реакции при кърмените новородени по време на комбинирано лечение на INCIVO с пегинтерферон алфа и рибавирин, кърменето трябва да спре преди началото на терапията. Вж. също кратка характеристика на продукта рибавирин.

Фертилитет

При проучвания върху пълхове INCIVO не повлиява фертилитета или плодовитостта.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

INCIVO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за ефектите на INCIVO върху способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи INCIVO, се съобщава за синкоп и ретинопатия и затова трябва да се имат предвид при оценяването на способността на пациенти за шофиране и работа с машини. Вижте също и кратката характеристика на продукта пегинтерферон алфа и рибавирин за повече информация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на INCIVO е основан на данните от Фаза 2 и 3 клинични проучвания (двете контролирани и неконтролирани), в които участват 3 441 пациенти, подложени на комбинирано лечение с INCIVO и на спонтанни пост-маркетингови съобщения.

INCIVO трябва да се прилага с пегинтерферон алфа и рибавирин. Вижте съответните им кратки характеристики на продукта за свързаните с тях нежелани лекарствени реакции.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) с минимум умерена интензивност (\geq Степен 2) е по-голяма в групата на INCIVO в сравнение с тази в групата на плацебо.

По време на фазата на лечение с INCIVO/плацебо най-често съобщаваните НЛР от минимум втора степен на тежест в групата на INCIVO (честота \geq 5,0%) са анемия, обрив, пруритус, гадене и диария.

По време на фазата на лечение с INCIVO/плацебо най-често съобщаваните НЛР от минимум трета степен на тежест в групата на INCIVO (честота \geq 1,0%) са анемия, обрив, тромбоцитопения, лимфопения, пруритус и гадене.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

НЛР към INCIVO са представени в таблица 3.

НЛР са изброени по системо-органен клас и честота: много чести (\geq 1/10), чести (\geq 1/100 до $<$ 1/10), нечести (\geq 1/1 000 до $<$ 1/100) и редки (\geq 1/10 000 до $<$ 1/1 000). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции към INCIVO (приложен в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин) при пациенти, инфектирани с HCV, в клинични проучвания^a и пост-маркетингово		
Системо-органен клас	Категория честота	Нежелани лекарствени реакции Комбинирана терапия с INCIVO, пегинтерферон алфа и рибавирин
Инфекции и инфестации	чести	орална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	много чести	анемия
	чести	тромбоцитопения ^b , лимфопения ^b
Нарушения на ендокринната система	чести	хипотироидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	хиперурикемия ^b , хипокалиемия ^b
	нечести	подагра
Нарушения на нервната система	чести	дисгеузия, синкоп
Нарушения на очите	нечести	ретинопатия
Стомашно-чревни нарушения	много чести	гадене, диария, повръщане, хемороиди, прокталгия
	чести	анален пруритус, ректална хеморагия, анална фисура
	нечести	проктит, панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	чести	хипербилирубинемия ^b
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	много чести	пруритус, обрив
	чести	екзема, отичане на лицето, ексфолиативен обрив
	нечести	лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), уртикария
	редки	SJS, TEN, еритема мултиформе
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	повишен креатинин в кръвта ^b , предбъбречна азотемия с или без остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	периферен едем, променен вкус

^a плацебо-контролираните Фаза 2 и Фаза 3 проучвания (сборни данни) с включени 1 346 HCV-инфектирани пациенти

^b процентът на честота се базира на степента на съобщаване на нежелани събития (в допълнение вж. *Абнормни лабораторни находки* по-долу)

В анализа на допълнителното проучване (проучване C211) профилът на безопасност на комбинираната терапия с INCIVO 1 125 mg два пъти дневно е сходен с този при пациентите на комбинираната терапия с INCIVO 750 mg на всеки 8 часа. Не са открити нови данни относно безопасността.

Абнормни лабораторни находки

Избраните абнормни лабораторни находки с минимум умерена интензивност (\geq Степен 2), които представляват влошаване спрямо изходните стойности и се считат за нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти, инфектирани с HCV и подложени на комбинирано лечение с INCIVO, от сборни данни от плацебо-контролираните Фаза 2 и Фаза 3 проучвания са представени в таблицата по-долу:

Таблица 4: Избрани лабораторни аномалии (DAIDS^a степен ≥ 2), които представляват влошаване спрямо изходните стойности и се считат за нежелани лекарствени реакции при пациенти, инфектирани с HCV и подложени на комбинирано лечение с INCIVO, от сборните данни от плацебо-контролирани Фаза 2 и Фаза 3 проучвания				
		Степен 2	Степен 3	Степен 4
Повишение^b				
	пикочна киселина	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($> 15,0$ mg/dl)
	билирубин	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% ($> 5,0$ x ULN)
	общ холестерол	15,4% (6,20–7,77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	нископлътностен липопротеин	6,9% (4,13–4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	креатинин	0,9% (1,4–1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% ($> 3,4$ x ULN)
Понижение^b				
	хемоглобин	27,0% (9,0-9,9 g/dl или всяко понижение 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl или всяко понижение $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ($< 7,0$ g/dl)
	брой на тромбоцитите	24,4% (50 000– 99 999/mm ³)	2,8% (25 000– 49 999/mm ³)	0,2% ($< 25 000$ /mm ³)
	абсолютен брой на лимфоцитите	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350 /mm ³)
	калий	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($< 2,0$ mEq/l)

NA = неприложимо

^a За сборните лабораторни набори от данни е използвана таблицата на отделението по СПИН за оценяване на тежестта на нежеланите събития при възрастни и деца (DAIDS, версия 1.0, декември 2004 г.).

^b Честотата е изчислена по броя на пациентите за всеки параметър.

Повечето лабораторни стойности се връщат към нивата, наблюдавани при пегинтерферон алфа и рибавирин до седмица 24, с изключение на броя на тромбоцитите, който остава на ниво, по-ниско от наблюдаваното при пегинтерферон алфа и рибавирин до седмица 48 (вж. точка 4.4).

Повишаването на нивото на серумната пикочна киселина се наблюдава много често по време на лечението с INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. След края на лечението с INCIVO стойностите на пикочната киселина обикновено спадат през следващите 8 седмици и са сравними с наблюдаваните при пациенти, приемащи само пегинтерферон алфа и рибавирин.

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

Докладвани са тежки, потенциално животозастрашаващи и с фатален изход кожни реакции при комбинирано лечение с INCIVO, включително DRESS, SJS и TEN (вж. точка 4.4). В плацебо-контролирани проучвания Фаза 2 и 3 общата честота и тежестта на обривите се увеличава при едновременно приложение на INCIVO с пегинтерферон алфа и рибавирин. В хода на лечението с INCIVO за обриви (всички степени) се съобщава при 55% от пациентите, които приемат комбинирано лечение с INCIVO и при 33% от тези, получаващи пегинтерферон алфа и рибавирин.

Повече от 90% от обривите са с лека или умерена тежест. Обривите, съобщени в хода на комбинираното лечение с INCIVO, са оценени като обичайно пруритични, екзематозни обриви и обхващащи площ, по-малка от 30% от телесната повърхност. Половината от обривите започват през първите 4 седмици, но обрив може да се появи по всяко време в хода на комбинираното лечение с INCIVO. При леки и умерени обриви не се налага прекратяване на комбинираното лечение с INCIVO.

Вижте точка 4.4 относно препоръки за наблюдение на обриви и прекратяване на приема на INCIVO, рибавирин и пегинтерферон алфа. Пациентите с леки до умерени обриви трябва да се наблюдават за признаци на прогресия. Прогресия обаче се наблюдава в редки случаи (по-малко от 10%). В клинични проучвания при болшинството от пациентите са прилагани антихистамини и локални кортикостероиди. Обривите се подобряват след края или прекратяването на лечението с INCIVO, но пълното преминаване може да отнеме няколко седмици.

Анемия

В плацебо-контролирани Фаза 2 и 3 клинични проучвания анемията (всички степени) се съобщава като нежелано събитие при 32,1% от пациентите, подложени на комбинирано лечение с INCIVO и 14,8% от тези, приемащи пегинтерферон алфа и рибавирин. За овладяване на анемията се прилага намаляване на дозата на рибавирин. При 21,6% от пациентите, подложени на комбинирано лечение с INCIVO, се е наложило намаляване на дозата на рибавирин поради анемия в сравнение с 9,4% от тези, приемащи само пегинтерферон алфа и рибавирин. Принципно еритропоеза-стимулиращите средства (ESA) не са разрешени и са използвани при едва 1% от пациентите във Фаза 2 и 3 клинични проучвания. В плацебо-контролираните Фаза 2 и 3 проучвания се съобщава за трансфузии по време на фазата на лечение с INCIVO/плацебо при 2,5% от пациентите, подложени на комбинирано лечение с INCIVO и 0,7% от пациентите, приемащи само пегинтерферон алфа и рибавирин. Процентът на трансфузиите за целия период на проучване е съответно 4,6% и 1,6%. В плацебо-контролирани Фаза 2 и 3 проучвания, 1,9% от пациентите са прекратили приема само на INCIVO поради анемия, а 0,9% от тях са прекратили цялото комбинирано лечение с INCIVO поради анемия в сравнение с 0,5% от пациентите, приемащи пегинтерферон алфа и рибавирин (вж. точка 4.4).

Аноректални признаци и симптоми

В клинични проучвания, по-голяма част от тези събития (напр. хемороиди, аноректален дискомфорт, анален пруритус и парене в ректума) са леки до умерени, много малко от тях водят до прекратяване на лечението и отзвучават след края на приложението на INCIVO.

Пациенти коинфектирани с HIV-1

Общият профил на безопасност на INCIVO при пациенти, коинфектирани с HCV/HIV-1, (които не са на антиретровирусна терапия или са на антиретровирусна терапия) е подобен на профила на безопасност при пациенти, инфектирани само с HCV, с изключение на пациентите, получаващи атазанавир/ритонавир, които често са имали преходно повишение на нивата на индиректния билирубин (включително степен 3 до 4) през втората седмица, които се връщат до изходните нива през седмица 12 (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна трансплантация без цироза

Общият профил на безопасност на INCIVO при нелекувани досега и лекувани преди това пациенти, инфектирани с HIV-1, които са с чернодробна трансплантация на стабилен режим на имunosупресорите такролимус или циклоспорин А, като цяло е подобен на профила на безопасност на INCIVO, при пациенти без анамнеза за чернодробна трансплантация, въпреки че по време на лечението с INCIVO се съобщава по-често за анемия (55,4% спрямо 32,1% във Фаза 2-3 обединяване на данните за безопасността). За овладяване на анемията, при започване на лечение с INCIVO е използвана по-ниска начална доза рибавирин (600 mg/ден); в хода на терапията дозата рибавирин е допълнително намалена при 36,5% от пациентите, 41,9% са получили сериозни нежелани реакции и 21,6% са получили кръвопреливане (вж. точки 4.4 и 4.5, Имunosупресори).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на INCIVO при деца под 18 години не са установени. Липсват данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високата документирана доза INCIVO, която е прилагана, е 1 875 mg на всеки 8 часа в продължение на 4 дни при здрави доброволци. В това проучване следните чести нежелани събития се съобщават по-често при режим 1 875 mg на всеки 8 часа в сравнение със 750 mg на всеки 8 часа: гадене, главоболие, диария, намален апетит, дисгеузия и повръщане.

Няма специфичен антидот за предозиране с INCIVO. Лечението на предозиране с INCIVO се състои от общи поддържащи мерки, включващи следене на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако е показано, елиминиране на неабсорбираното активно вещество може да се постигне с предизвикване на повръщане или стомашна промивка. Стомашен лаваж трябва да се извършва, само ако това е възможно до един час след поглъщане. Приложението на активен въглен също може да се използва в помощ на отстраняването на неабсорбираното активно вещество.

Не е известно дали телапревир се диализира чрез перитонеална диализа или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусно средство с директно действие, АТС код: J05AE11.

Механизъм на действие

Телапревир е инхибитор на HCV NS3•4A сериновата протеаза, което е от съществено значение за репликацията на вируса.

In vitro проучвания

Действие на телапревир срещу HCV

В анализ на реплика на хепатит С вируса (HCV) подтип 1b, IC₅₀ стойността на телапревир срещу „див тип“ HCV е 0,354 μM, сходна с IC₅₀ стойността от анализа на инфекциозния вирус подтип 1a, която е 0,28 μM.

Резистентност

Вариантите на HCV, свързани с вирусологичен провал в хода на лечението или рецидив, са оценени с оглед на мутагенезата, при анализ на реплика. Вариантите V36A/M, T54A/S, R155K/T и A156S показват по-ниски нива на *in vitro* резистентност към телапревир (увеличение на телапревир IC₅₀ от 3 до 25 пъти), а вариантите A156V/T и V36M+R155K показват по-високи нива на *in vitro* резистентност към телапревир (увеличение на телапревир IC₅₀ с повече от 25 пъти). Вариантите на реплика, генерирани от секвенции, получени от пациенти, показват сходни резултати.

Капацитетът на *in vitro* репликацията на вариантите, резистентни към телапревир, е по-нисък от този на „дивия тип“ вирус.

Кръстосана резистентност

Телапревир-резистентните варианти са изследвани за кръстосана резистентност към представителни протеазни инхибитори в системата на HCV реплика. Репликоните с единични заместители в позиции 155 или 156 и двойните варианти със заместители в остатъци 36 и 155 демонстрират кръстосана резистентност към всички изследвани протеазни инхибитори с широк диапазон на чувствителности. Всички проучени телепревир-резистентни варианти остават напълно чувствителни към интерферон-алфа, рибавирин и представителни нуклеозидни и нуклеозидни полимеразни HCV инхибитори в системата на реплика. Липсват клинични данни за пациенти, показали провал при повторно лечение, базирано на HCV NS3-4A протеазен инхибитор като телепревир, както и данни от повторни курсове на лечение с телепревир.

Клинични вирусологични проучвания

Във Фаза 2 и 3 клинични проучвания на телепревир са редки случаите на пациенти, нелекувани досега и такива с провал на предишни лечения, които имат преобладаващи телепревир-резистентни варианти преди началото на проучването (V36M, T54A и R155K < 1% и T54S 2,7%). Преобладаващата изходна резистентност към телепревир не изключва възможността за успешно лечение с телепревир, пегинтерферон алфа и рибавирин. Влиянието на резистентните на телепревир варианти, преобладаващи в началото на проучването, изглежда най-голямо при пациенти със слаб отговор на интерферон, като такива с предшестващ липсващ отговор.

Общо 215 от 1 169 пациенти, лекувани със схема T12/PR във Фаза 3 клинично проучване, са постигнали вирусологичен неуспех (n = 125) или рецидив в хода на лечението (n = 90). На базата на популяционен секвенционен анализ на HCV при тези 215 пациенти, внезапна поява на телепревир-резистентни HCV варианти се наблюдава при 105 (84%) пациенти с вирусологичен провал и 55 (61%) при пациенти с рецидив, а „див тип“ вирус се наблюдава при 15 (12%) пациенти с вирусологичен провал и 24 (27%) при пациенти с рецидив. Няма налични данни за HCV секвенциите на 16 (7%) пациенти. При анализ на секвенциите на телепревир-резистентни варианти са открити заместители в 4 позиции на NS3-4A протеазна област, съответстващи на механизма на действие на телепревир (V36A/M, T54A/S, R155K/T и A156S/T/V). Във Фаза 3 клинично проучване C211 не се наблюдава разлика в типа на новопоявилите се варианти между пациентите, приемащи телепревир 1 125 mg два пъти дневно (b.i.d.) и тези, приемащи телепревир 750 mg на всеки 8 часа (q8h). И в двете терапевтични групи се наблюдава сходен процент на пациентите с телепревир-резистентни варианти в момента на провал. Вирусологичният неуспех в хода на лечението с телепревир се свързва главно с резистентни варианти от по-високо ниво, а рецидивът се свързва главно с резистентни варианти от по-ниско ниво или с „див тип“ вирус.

Пациентите с HCV генотип 1a имат предимно самостоятелни и комбинирани варианти на V36M и R155K, докато тези с HCV генотип 1b – предимно V36A, T54A/S и A156S/T/V варианти. Тази разлика най-вероятно се дължи на по-високата генетична бариера за заместителите на V36M и R155K при генотип 1b в сравнение с генотип 1a. Сред пациентите, лекувани с телепревир, вирусологичен провал се среща по-често при пациенти с генотип 1a отколкото с генотип 1b и по-често при пациенти без отговор към предхождащо лечение отколкото в други популации (нелекувани пациенти, пациенти с рецидив при предхождащо лечение, с частичен отговор при предхождащо лечение; вж. точка 5.1 „Клиничен опит, Ефикасност при възрастни пациенти, преминали лечение“).

Профилът на резистентност, наблюдаван в проучване HPC3008, при коинфектирани HCV/HIV-1 пациенти, е сходен с профила на резистентност при пациенти инфектирани само с HCV.

Профилът на резистентност, наблюдаван в проучване HPC3006 при нелекувани досега и лекувани преди това пациенти с HCV-1 инфекция с чернодробна трансплантация на стабилен режим на имunosупресорите такролимус или циклоспорин А, е подобен на профила на резистентност при пациенти с HCV инфекция без чернодробна трансплантация.

Проследяващият анализ на пациенти, лекувани с INCIVO, които не са постигнали траен вирусологичен отговор, показва, че популацията с „див тип” вирус се увеличава, а тази на телапревир-резистентните варианти става неоткриваема с времето след края на лечението с телапревир. От общо 255 нелекувани досега и лекувани преди пациенти от Фаза 3 проучвания 108, 111 и C216, в които телапревир-резистентни варианти внезапно са се появили в хода на лечението, при 152 (60%) пациенти повече не са открити резистентни варианти чрез популационно секвениране (медиана на проследяване от 10 месеца). От всичките 393 резистентни варианти, открити при 255-те пациенти, 68% от NS3-36, 84% от NS3-54, 59% от NS3-155, 86% от NS3-156 и 52% от NS3-36M+NS3-155K варианти повече не са открити.

В проследяващо проучване при 98 нелекувани досега пациенти и такива с провал в предходящо лечение, лекувани с режим на INCIVO във Фаза 2 или Фаза 3 проучване и непостигнали траен вирусологичен отговор, телапревир-резистентни варианти повече не са открити при 85% (83/98) от пациентите (средно проследяване от 27,5 месеца). Клонално-секвенционният анализ на подгрупа пациенти с „див тип” HCV чрез популационно секвениране (n=20), сравняващ честотата на резистентните варианти преди започване на лечението с телапревир и при проследяването, показва че популацията на HCV варианти при всички пациенти се е върнала към нивата от преди лечението. Средното време за телапревир-резистентни варианти, за да станат недоловими при популационно секвениране, е по-дълго за варианти NS3-36 (6 месеца), NS3-155 (9 месеца) и NS3-36M+NS3-155K (12 месеца), като се наблюдават предимно при пациенти с генотип 1a, като варианти NS3-54 (2 месеца) и NS3-156 (3 месеца), основно се наблюдават при пациенти с генотип 1b.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на INCIVO при пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 са оценени в четири Фаза 3 проучвания: 3 при нелекувани досега пациенти и 1 при преминали лечение пациенти (пациенти с рецидив, с частичен отговор към лечението и без отговор към лечението). Пациентите в тези проучвания, 108, 111 и C216, са с компенсирано чернодробно заболяване, откриваеми нива на HCV РНК и чернодробна хистопатология, отговаряща на хроничен хепатит С. Освен ако не е показано друго, INCIVO е прилаган в дози от 750 mg на всеки 8 часа (q8h), дозата на пегинтерферон алфа-2a е 180 µg седмично и дозата на рибавирин е 1 000 mg дневно (пациенти с тегло < 75 kg) или 1 200 mg дневно (пациенти с тегло ≥ 75 kg). Нивата на плазмената HCV РНК са измерени с помощта на изследването COBAS® TaqMan® HCV Test (версия 2.0) за употреба с високо пречистена система. Анализът има долна граница на количественото определяне от 25 IU/ml.

В описанието на резултатите от Фаза 3 проучвания за проучвания 108, 111 и C216, трайният вирусологичен отговор, който се счита за вирусологично лечение, е дефиниран въз основа на оценката на нивата на HCV РНК в периода на визитата в седмица 72 от проучването, използвайки последното измерване в прозореца. В случая с липсващи данни в прозореца от седмица 72 са използвани последните данни от измерването на нивата на HCV РНК от седмица 12 от проследяването нататък. Освен това за определяне на трайния вирусологичен отговор, е използвана граница на количествено определяне 25 IU/ml.

В описанието на резултатите от Фаза 3 проучване за Проучване C211, HPC3008 и HPC3006, SVR12, считаното вирусологично излекуване, е дефинирано въз основа на нивата на HCV РНК под границата на количествено определяне (25 IU/ml), използвайки последното измерване в прозореца за визита на седмица 12 след планирания край на лечението.

Ефикасност при нелекувани досега възрастни пациенти

Проучване C211

Проучване C211 е рандомизирано, отворено, Фаза 3 проучване, проведено с нелекувани досега пациенти, които са рандомизирани в една от двете терапевтични групи: INCIVO 750 mg на всеки 8 часа [T12(q8h)/PR] или INCIVO 1 125 mg два пъти дневно [T12(b.i.d.)/PR] в комбинация с пегинтерферон алфа-2a и рибавирин. Основната цел е да се демонстрира отсъствието на превъзходство на T12(b.i.d.)/PR над T12(q8h)/PR. Всички пациенти са преминали 12-седмично

лечение с INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин. В седмица 12 приложението на INCIVO е приключило и пациентите са продължили лечението с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин. Общата продължителност на лечението е определена в зависимост от индивидуалния вирусологичен отговор на пациентите в хода на лечението. Ако пациентът е достигнал неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмица 4, общата продължителност на лечението е 24 седмици. В останалите случаи общата продължителност на лечението е 48 седмици.

Медианата на възрастта на 740-те включени пациенти е 51 години (между 18 и 70); 60% от пациентите са мъже; 21% имат индекс на телесната маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% са тъмнокожи, а 2% – азиатци; 85% са с изходно ниво на HCV РНК $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 15% страдат от мостова фиброза, а 14% – от цироза; 57% са с HCV генотип 1a, а 43% – с HCV генотип 1b.

Процентът на траен вирусологичен отговор (SVR12) в групата T12 (b.i.d.)/PR е 74% (274/369) в сравнение със 73% (270/371) в групата T12(q8h)/PR с 95% доверителен интервал за разликата: -4,9%, 12,0%. Долната граница на 95% доверителен интервал (-4,9%) има по-висока стойност от предварително определената граница за не по-малка ефективност от -11% и така се доказва липсата на превъзходство на T12(b.i.d.)/PR над T12(q8h)/PR. В таблица 5 са представени процентите на отговор за групите T12(b.i.d.)/PR и T12(q8h)/PR.

Изход от лечението	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
Неоткриваеми нива на HCV RNA (целта не е открита) в седмица 4 ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
Неоткриваеми нива на HCV RNA (целта не е открита) в седмици 4 и 12	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR при пациенти с неоткриваеми нива на HCV RNA (целта не е открита) в седмици 4 и 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR при пациенти без неоткриваеми нива на HCV RNA (целта не е открита) в седмици 4 и 12	45% (56/125)	45% (61/137)
Пациенти без SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Вирусологичен провал в хода на лечението ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Рецидив ^b	8% (23/300)	6% (19/293)
Друго ^г	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg два пъти дневно за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg на всеки 8 часа за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици

^a Пациенти с планирана обща продължителност на лечението 24 седмици.

^b Вирусологичният неуспех в хода на лечението включва пациенти, отговарящи на правилото по протокол за спиране на лечението в случай на вирусологичен неуспех и/или получили вирусологичен пробив.

^в Рецидивът е дефиниран като ниво на HCV РНК, по-малко от 25 IU/ml при планирания край на лечението, последвано от ниво на HCV РНК $\geq 25 \text{ IU/ml}$ при последния преглед в рамките на прозореца за проследяване на SVR. Процентите на рецидив са изчислени със знаменател брой на пациентите с отговор в края на лечението (HCV РНК < 25 IU/ml).

^г Графа „Друго“ включва пациенти с откриваеми нива на HCV РНК при планирания край на лечението, но които не са постигнали вирусологичен пробив и пациенти без изследвания за SVR по време на планираното проследяване.

В таблица 6 са представени процентите на траен вирусологичен отговор за генотип 1L28B и степен на чернодробна фиброза в началото.

Подгрупа	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Генотип IL28B		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Чернодробна фиброза в началото		
Без фиброза или минимална фиброза	80% (138/172)	79% (140/177)
Портална фиброза	79% (75/95)	80% (68/85)
Мостова фиброза	67% (32/48)	64% (38/59)
Цироза	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg два пъти дневно за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg на всеки 8 часа за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици

Проучване 108 (ADVANCE)

Проучване 108 е рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово, плацебо-контролирано, Фаза 3 проучване, проведено с нелекувани досега пациенти. INCIVO се прилага през първите 8 седмици от лечението (режим T8/PR) или през първите 12 седмици от лечението (режим T12/PR) в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици. Пациентите с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12, са получили 24-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин, а тези без неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 са получили 48-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин. Контролният режим (Pbo/PR) е с фиксирана продължителност на лечението от 48 седмици с плацебо, отговарящо на телтапревир, през първите 12 седмици и пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици.

Медианата на възрастта на 1 088-те включени пациенти е 49 години (между 18 и 69); 58% от пациентите са мъже; 23% имат индекс на телесната маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 9% са тъмнокожи, а 11% – латиноамериканци; 77% са с изходно ниво на HCV РНК $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 15% страдат от мостова фиброза, а 6% – от цироза; 59% са с HCV генотип 1a, а 40% – с HCV генотип 1b.

Процентът на траен вирусологичен отговор в групата T8/PR е 72% (261/364) ($P < 0,0001$ в сравнение с групата Pbo/PR48). В таблица 7 са представени процентите на отговор за препоръчаните групи T12/PR и Pbo/PR48.

Изход от лечението	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
SVR ^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
Неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR при eRVR пациенти	92% (195/212)	93% (27/29)
Липса на eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR при пациенти без eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
Нива на HCV РНК $< 25 \text{ IU/ml}$ в края на лечението	82% (299/363)	62% (225/361)
Рецидив	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици;
Pbo/PR: плацебо за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици

^a $P < 0,0001$; T12/PR в сравнение с Pbo/PR48. Разликата в процентите на траен вирусологичен отговор (95% доверителен интервал) между групите на T12/PR и Pbo/PR е 33 (26, 39).

^b 95% доверителен интервал

Процентите на траен вирусологичен отговор са по-високи (абсолютна разлика от минимум 28%) за група T12/PR в сравнение с група Pbo/PR48 в рамките на подгрупи, разделени по пол, възраст, раса, етническа принадлежност, индекс на телесната маса, подтип HCV генотип, изходно ниво на HCV РНК ($< 800\,000$, $\geq 800\,000$ IU/ml) и степен на чернодробна фиброза. В таблица 8 са представени процентите на траен вирусологичен отговор за подгрупите пациенти

Таблица 8: Проценти на траен вирусологичен отговор за подгрупи пациенти: проучване 108		
Подгрупа	T12/PR	Pbo/PR
Мъже	78% (166/214)	46% (97/211)
45 до ≤ 65 години	73% (157/214)	39% (85/216)
Тъмнокожи	62% (16/26)	29% (8/28)
Латиноамериканци	77% (27/35)	39% (15/38)
Индекс на телесната маса ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Изходно ниво на HCV РНК $\geq 800\,000$ IU/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV генотип 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV генотип 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Чернодробна фиброза преди началото на проучването		
Без фиброза, минимална фиброза или портална фиброза	82% (237/290)	49% (140/288)
Мостова фиброза	63% (33/52)	35% (18/52)
Цироза	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици;
Pbo/PR: плацебо за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици

Проучване 111 (ILLUMINATE)

Проучване 111 е Фаза 3, рандомизирано, открито проучване, проведено с нелекувани досега пациенти. Проучването е предназначено да сравни процентите на траен вирусологичен отговор при пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12, лекувани с INCIVO и продължение на 12 седмици в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 седмици (режим T12/PR24) или 48 седмици (режим T12/PR48). Пациентите с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 са рандомизирани в седмица 20 да получават 24-седмично или 48-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин. Главно е оценена липсата на превъзходство, използвайки граница от -10,5%, на 24-седмичния режим, в сравнение с 48-седмичния при пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12.

Средната възраст на 540-те включени пациенти е 51 години (между 19 и 70); 60% от пациентите са мъже; 32% имат индекс на телесната маса ≥ 30 kg/m²; 14% са тъмнокожи, а 10% – латиноамериканци; 82% са с изходно ниво на HCV РНК $> 800\,000$ IU/ml; 16% страдат от мостова фиброза, а 11% – от цироза; 72% са с HCV генотип 1a, а 27% – с HCV генотип 1b.

Общо 352 (65%) пациенти са с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12. В таблица 9 по-долу са представени степените на отговор. При пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 няма допълнителна полза от удължаване на лечението с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин на 48 седмици (разлика в процентите на траен вирусологичен отговор от 2%; 95% доверителен интервал: -4%, 8%).

Таблица 9: Процент на отговор: проучване 111			
Изход от лечението	Пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12		T12/PR Всички пациенти^a N=540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) ^б	90% (144/160) (84%, 94%) ^б	74% (398/540) (70%, 77%) ^б
Нива на HCV РНК < 25 IU/ml в края на лечението	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Рецидив	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 седмици;

T12/PR48: INCIVO за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици

^a „Всички пациенти” включва 322 пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 и останалите 218 пациенти, лекувани в проучването (118 без неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 и 100, които са прекратили участието си в проучването преди седмица 20, когато е направена рандомизацията).

^б 95% доверителен интервал

Процентът на траен вирусологичен отговор за тъмнокожите пациенти е 62% (45/73). В таблица 10 са представени процентите на траен вирусологичен отговор в зависимост от степента на чернодробната фиброза преди началото на проучването.

Таблица 10: Проценти на траен вирусологичен отговор в зависимост от степента на чернодробната фиброза преди началото на проучването: проучване 111			
Подгрупа	Пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12		T12/PR Всички пациенти^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Без фиброза, минимална фиброза или портална фиброза	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Мостова фиброза	93% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Цироза	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 седмици;

T12/PR48: INCIVO за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици

^a „Всички пациенти” включва 322 пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 и останалите 218 пациенти, лекувани в проучването (118 без неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 и 100, които са прекратили участието си в проучването преди седмица 20, когато е направена рандомизацията).

Ефикасност при възрастни пациенти, преминали лечение

Проучване C216 (REALIZE)

Проучване C216 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, Фаза 3 проучване, проведено с пациенти, които не са постигнали траен вирусологичен отговор с предходно лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин или пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. В проучването са включени пациенти с рецидив от предходно лечение (пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК в края на лечението с режим, базиран на пегилиран интерферон, но с откриваеми нива на HCV РНК в рамките на 24 седмици от проследяването) и пациенти без отговор от предходно лечение (пациенти без неоткриваеми нива на HCV РНК по време или в края на предходен курс от минимум 12-седмично лечение). Популацията на пациентите без отговор към лечение се състои от 2 подгрупи: пациенти с частичен отговор от предходно лечение ($\geq 2 \log_{10}$ спадане на нивото на HCV РНК в седмица 12, но без постигане на неоткриваеми нива на HCV РНК в края на лечението с пегинтерферон и рибавирин) и пациенти без отговор от предходно лечение ($< 2 \log_{10}$ спадане на нивото на HCV РНК в седмица 12 от предходно лечение с пегинтерферон и рибавирин).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:2:1 в една от трите групи на лечение: едновременно начало (T12/PR48): INCIVO от ден 1 до седмица 12; отложено начало

(T12(DS)/PR48): INCIVO от седмица 5 до седмица 16; Pbo/PR48: плацебо до седмица 16. Всички схеми на лечение включват 48-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин.

Средната възраст на 622-та включени пациенти е 51 години (между 21 и 70); 70% от пациентите са мъже; 26% имат индекс на телесната маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% са тъмнокожи, 11% са латиноамериканци; 89% са с изходно ниво на HCV РНК $> 800\,000 \text{ IU/ml}$; 22% са с мостова фиброза, 26% са с цироза; 54% са с HCV генотип 1а, 46% са с HCV генотип 1b.

Процентите на SVR за групата T12(DS)/PR са 88% (124/141) за пациенти с рецидив от предходно лечение, 56% (27/48) за пациенти с частичен отговор от предходно лечение и 33% (25/75) за пациенти с нулев отговор от предходно лечение. В таблица 11 са представени процентите на отговор за препоръчаните рамена – едновременно начало (T12/PR48) и Pbo/PR48.

Таблица 11: Процент на отговор: проучване C216		
Изход от лечението	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Пациенти с рецидив от предходно лечение ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Пациенти с частичен отговор от предходно лечение ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Пациенти с нулев отговор от предходно лечение ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
Нива на HCV РНК < 25 IU/ml в края на лечението		
Пациенти с рецидив от предходно лечение	87% (126/145)	63% (43/68)
Пациенти с предшестващ частичен отговор	73% (36/49)	15% (4/27)
Пациенти с предшестващ липсващ отговор	39% (28/72)	11% (4/37)
Рецидив		
Пациенти с предшестващ рецидив	3% (4/126)	63% (27/43)
Пациенти с предшестващ частичен отговор	17% (6/36)	0% (0/4)
Пациенти с предшестващ липсващ отговор	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO за 12 седмици, след което плацебо за 4 седмици, в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици;

Pbo/PR48: плацебо за 16 седмици в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици

^a $P < 0,001$, T12/PR в сравнение с Pbo/PR48. Разликата в процентите на траен вирусологичен отговор (95% доверителен интервал) между групите T12/PR и Pbo/PR е 63 (51, 74) за пациенти с рецидив от предходно лечение, 46 (27, 66) за пациенти с частичен отговор от предходно лечение и 26 (13, 39) за пациенти с нулев отговор от предходно лечение.

^b 95% доверителен интервал

При всички популации в проучването (пациенти с рецидив от предходно лечение, пациенти с частичен отговор и пациенти с нулев отговор от предходни лечения) процентите на траен вирусологичен отговор са по-високи за група T12/PR в сравнение с група Pbo/PR48 в рамките на подгрупи, разделени по пол, раса, етническа принадлежност, индекс на телесната маса, подтип HCV генотип, изходно ниво на HCV РНК и степен на чернодробна фиброза. В таблица 12 са представени процентите на траен вирусологичен отговор в зависимост от степента на чернодробна фиброза.

Таблица 12: Проценти на SVR в зависимост от степента на чернодробната фиброза преди началото на проучването: проучване C216		
Степен на чернодробна фиброза	T12/PR	Pbo/PR48
Пациенти с рецидив от предходно лечение		
Без фиброза, минимална фиброза или портална фиброза	84% (68/81)	32% (12/38)
Мостова фиброза	86% (31/36)	13% (2/15)
Цироза	82% (23/28)	7% (1/15)
Пациенти с частичен отговор от предходно лечение		
Без фиброза, минимална фиброза или портална фиброза	79% (19/24)	18% (3/17)
Мостова фиброза	71% (5/7)	0 (0/5)
Цироза	33% (6/18)	20% (2/5)
Пациенти с нулев отговор от предходно лечение		
Без фиброза, минимална фиброза или портална фиброза	31% (9/29)	6% (1/18)
Мостова фиброза	47% (8/17)	0 (0/9)
Цироза	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO за 12 седмици, след което плацебо за 4 седмици, в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици;

Pbo/PR48: плацебо за 16 седмици в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици

В таблица 13 са изложени процентите на SVR в седмица 4 ($< 1 \log_{10}$ или $\geq 1 \log_{10}$ спадане на нивото на HCV РНК) за пациенти с частичен отговор и за такива без отговор от предходно лечение в групата T12(DS)/PR.

Таблица 13: Проценти на SVR в седмица 4 ($< 1 \log_{10}$ или $\geq 1 \log_{10}$ спадане) в групата T12(DS)/PR48: проучване C216		
Отговор от предходно лечение	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	$< 1 \log_{10}$ спадане на нивото на HCV РНК в седмица 4	$\geq 1 \log_{10}$ спадане на нивото на HCV РНК в седмица 4
Пациенти с предшестваш частичен отговор	56% (10/18)	63% (17/27)
Пациенти с предшестваш липсващ отговор	15% (6/41)	54% (15/28)

^a включва само данни за пациенти с откриваеми нива на HCV РНК в седмица 4

Проучване 106 и проучване 107

Проучване 106 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, Фаза 2 проучване, в което са включени пациенти с неуспешно предходно лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин или пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. Сред пациентите с рецидив от предходно лечение в групата T12/PR24 с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 от лечението процентът на траен вирусологичен отговор е 89% (25/28) а процентът на рецидив е 7%.

Проучване 107 е открито, продължение на друго проучване за пациенти, които са лекувани в контролната група (плацебо, пегинтерферон алфа-2а и рибавирин) на Фаза 2 проучване на телтапревир и които не са постигнали траен вирусологичен отговор във Фаза 2 проучване. Сред пациентите с рецидив от предходно лечение в групата T12/PR24 с неоткриваеми нива на

HCV РНК (целта не е открита) в седмици 4 и 12 от лечението процентът на траен вирусологичен отговор е 100% (24/24).

Приложение на пегинтерферон алфа 2а или 2b

Два вида пегинтерферон алфа (2а и 2b) са изследвани във Фаза 2а открито, рандомизирано проучване С208 с нелекувани досега пациенти.

Всички пациенти получават в продължение на 12 седмици INCIVO в комбинация със стандартна терапия с пегинтерферон алфа/рибавирин. Пациентите са рандомизирани в 1 от 4 групи на лечение:

- INCIVO 750 mg на всеки 8 часа с пегинтерферон алфа-2а 180 µg седмично и рибавирин 1 000 или 1 200 mg дневно;
- INCIVO 750 mg на всеки 8 часа с пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg седмично и рибавирин 800 или 1 200 mg дневно;
- INCIVO 1 125 mg на всеки 12 часа с пегинтерферон алфа-2а 180 µg седмично и рибавирин 1 000 или 1 200 mg дневно;
- INCIVO 1 125 mg на всеки 12 часа с пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg седмично и рибавирин 800 или 1 200 mg дневно.

Пегинтерферон алфа-2а/пегинтерферон алфа-2b и рибавирин се прилагат в съответствие с Кратките характеристики на продуктите.

В седмица 12 приключва приложението на INCIVO и пациентите остават само на стандартна терапия. 73,8% (59/80) от пациентите в сборната група на пегинтерферон алфа-2а отговарят на критериите (неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в седмица 4 до седмица 20) за съкратена 24-седмична продължителност на лечение с пегинтерферон/рибавирин срещу 61,7% (50/81) от пациентите в сборната група на пегинтерферон алфа-2b.

Таблица 14: Сборни проценти на отговор: проучване С208		
Изход от лечението	T12P(2a)R48 N = 80 (% n/N)	T12P(2b)R48 N = 81 (% n/N)
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Вирусологичен пробив	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Рецидив	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12P(2a)R48: INCIVO за 12 седмици в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 24 или 48 седмици;
T12P(2b)R48: INCIVO за 12 седмици в комбинация с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин за 24 или 48 седмици;

^a 95% доверителен интервал за разликата е (-10,8, 12,1)

^b Среден брой на пациентите с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) в края на лечението

Данни за дългосрочна ефикасност

Проучване 112 (EXTEND)

Тригодишно проследяващо проучване на пациенти, постигнали траен вирусологичен отговор при режим базисен на INCIVO, показва, че повече от 99% (122/123) от пациентите са задържали статуса на вирусологичния си отговор през допустимия период на проследяване (медиана на продължителност от 22 месеца).

Ефикасност при възрастни пациенти коинфектирани с HCV/HIV-1

Проучване 110

Проучване 110 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 2, проведено при пациенти с хронична коинфекция HCV/HIV генотип 1, които не са лекувани досега за хепатит С. Пациентите или не са били на антиретровирусна терапия (брой на CD4 клетки ≥ 500 клетки/mm³), или са имали стабилен контрол на HIV (HIV РНК < 50 копия/ml, брой на CD4 клетки ≥ 300 клетки/mm³) при лечение с ефавиренц или атазанавир/ритонавир в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат и емтрицитабин или ламивудин. Пациентите са рандомизирани до 12 седмици на INCIVO (750 mg на всеки 8 часа, ако се приема в комбинация с атазанавир/ритонавир, тенофовир дизопроксил фумарат и емтрицитабин или ламивудин ИЛИ 1 125 mg на всеки 8 часа, ако се приема в комбинация с ефавиренц, тенофовир дизопроксил фумарат и емтрицитабин) или плацебо. Всички пациенти са получавали пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици. Петдесет и пет от 60 пациенти са получавали фиксирана доза

рибавирин 800 mg/ден и останалите 5 пациенти са получавали доза рибавирин на база телесно тегло. На изходно ниво в рамо T12/PR48, 3 (8%) от пациентите са имали мостова фиброза и 2 (5%) пациенти са имали цироза. В рамо Pbo/PR на изходно ниво, 2 (9%) пациенти са имали мостова фиброза и няма пациенти с цироза. Таблица 15 показва процент на отговор в рамената T12/PR48 и Pbo/PR48. Процентът на отговор, който се наблюдава в рамо Pbo/PR е по-висок от този, наблюдаван в други клинични проучвания с двойна терапия с пегинтерферон (исторически процент SVR < 36%).

Изход от лечението	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Общ SVR12 процент ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Пациенти със схема на лечение на база ефавиренц	69% (11/16)	50% (4/8)
Пациенти със схема на лечение на база атазанавир/ритонавир	80% (12/15)	50% (4/8)
Пациенти, които не са получавали антиретровирусна терапия	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици, Pbo/PR: плацебо за 12 седмици с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за 48 седмици

^a HCV РНК < 25 IU/ml, в прозореца на проследяване на седмица 12

Проучване HPC3008

Проучване HPC3008 е отворено проучване фаза 3b, проведено при пациенти с хронична коинфекция HCV/HIV-1 генотип 1, които не са лекувани за хепатит С или които не са постигнали SVR с предшестващо лечение с пегинтерферон алфа (2а или 2b) и рибавирин (включително пациенти с предишен рецидив, с частичен и без отговор). При скрининга пациентите трябва да са имали HIV-1 RNA < 50 копия/ml и CD4 брой > 300 клетки/mm³. Пациентите са получавали INCIVO в доза 750 mg на всеки 8 часа, с изключение на пациентите със схема на лечение на база ефавиренц, които са получавали INCIVO в доза 1, 125 mg на всеки 8 часа. Нелекувани досега пациенти или такива с предишен рецидив, които не са били с цироза и са постигнали продължителен бърз вирусологичен отговор (eRVR) са получили 12-седмично лечение с INCIVO заедно с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин, последвано от 12-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин (обща продължителност на лечението – 24 седмици). Нелекувани досега пациенти и такива с предишен рецидив, които не са постигнали eRVR, пациенти с предходен частичен и без отговор, както и всички пациенти с цироза са получили 12-седмично лечение с INCIVO заедно с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин, последвано от 36 седмици на лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин (обща продължителност на лечението от 48 седмици). Всички пациенти са получавали рибавирин при фиксирана доза 800 mg/ден. Антиретровирусните схеми на лечение включват ефавиренц, атазанавир/ритонавир, ралтегравир, етравирин или дарунавир/итонавир в комбинация с тенофовир или абакавир и ламивудин, или емтрицитабин.

Основната цел на проучването е да се оцени антивирусната ефикасност на INCIVO, пегинтерферон алфа-2а и рибавирин при пациенти коинфектирани с HCV/HIV-1 според SVR12.

162 включени пациенти са на средна възраст от 46 години (диапазон 20 до 67 години); 78,4% от пациентите са мъже; 6,8% са с индекс на телесна маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 4,3% са чернокожи; 1,9% са азиатци; 87,0% имат изходни нива на HCV RNA $\geq 800,000 \text{ IU/ml}$; 17,3% имат мостова фиброза; 13,0% са с цироза; 65,6% имат HCV генотип 1a; 33,8% имат HCV генотип 1b; 39,5% (n = 64) са нелекувани досега за HCV; 17,9% (n = 29) са с предходен рецидив; 11,1% (n = 18) са предходен частичен отговор; 31,5% (n = 51) са без предходен отговор. Медианата на броя на CD4 клетките на изходното ниво е 651 (диапазон 277 до 1,551 клетки/mm³).

Таблица 16 показва степента на отговор при нелекувани досега пациенти и при пациенти лекувани преди това по подгрупи (нелекувани досега, с предходен рецидив и без предходен отговор).

Таблица 16: Изход от лечението при възрастни пациенти инфектирани с HCV генотип 1 и коинфектирани с HIV-1 в проучване HPC3008			
Изход от лечението	Нелекувани досега пациенти N = 64 % (n/N)	Лекувани преди това пациенти по подгрупи	
		Пациенти с предходен рецидив N = 29 % (n/N)	Без предходен отговор^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) на седмица 4 и 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR при пациенти с неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) на седмица 4 и 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR при пациенти, при които няма неоткриваеми нива на HCV РНК (целта не е открита) на седмица 4 и 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Проценти на SVR при пациенти със и без цироза			
Пациенти без цироза	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Пациенти с цироза	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Изход от лечението при пациенти без SVR12			
Неуспех на вирусологичното лечение ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Рецидив ^b	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Друго ^c	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Пациенти без предходен отговор включват такива с предходен частичен отговор и такива без предходен отговор.

^b Неуспех на вирусологичното лечение се определя като покриване на дефинираните правила за спиране на лечението и/или има вирусологичен пробив.

^b Рецидив се определя като наличие на нива HCV РНК ≥ 25 IU/ml по време на периода на проследяване, след предходни нива HCV РНК < 25 IU/ml при планирания край на лечението без постигане на SVR 12.

^c Други, включва пациенти с откриваема HCV РНК при реалния край на лечението, но които не са имали вирусологичен пробив и пациенти с липсваща оценка на HCV РНК по време на периода на проследяване.

Пациенти с чернодробна трансплантация

Проучване HPC3006 е отворено проучване Фаза 3b, проведено при нелекувани досега и лекувани преди това пациенти, с хронична инфекция HCV генотип 1, които са трансплантирани за първи път и са на стабилен режим с имunosупресорите такролимус или циклоспорин А.

Пациентите не са имали цироза на чернодробната присадка. Пациентите получават INCIVO в доза 750 mg на всеки 8 часа. Всички пациенти започват лечението с доза 600 mg/ден рибавирин и 180 μ g/седмица пегинтерферон алфа-2a. Всички пациенти получават 12 седмично лечение с INCIVO в комбинация с пегинтерферон алфа-2a и рибавирин, последвано от 36-седмично лечение само с пегинтерферон алфа-2a и рибавирин (общата продължителност на терапията е 48 седмици).

Основната цел на проучването е да се оцени антивирусната ефикасност на INCIVO, пегинтерферон алфа-2a и рибавирин при пациенти с трансплантация на черен дроб, инфектирани с HCV според SVR12.

Включени са 74 пациенти на средна възраст от 56 години (диапазон: 43 до 68 години); 91,9% от пациентите са мъже; 24,3% са с индекс на телесна маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 1,4% са чернокожи; 95,9% имат изходни нива на HCV RNA $\geq 800,000 \text{ IU/ml}$; 10,8% имат мостова фиброза; няма пациенти с цироза; 38,9% имат HCV генотип 1a; 58,3% имат HCV генотип 1b; 2,8% имат HCV генотип 1d; 21,6% имат IL28B генотип CC; 54,1% имат IL28B генотип CT; 24,3% имат IL28B генотип TT; 28,4% (n = 21) не са лекувани досега за HCV; 71,6% (n = 53) са лекувани преди това [14,9% (n = 11) са с предходен рецидив; 40,5% (n = 30) не са се повлияли; 16,2% (n = 12) не могат да се класифицират]; медианата след чернодробната трансплантация е 2,5 години (диапазон: 0,6 до 9,5 години); 67,6% (n = 50) приемат такролимус; 32,4% (n = 24) приемат циклоспорин А.

Таблица 17 показва степента на отговор при нелекувани досега и лекувани преди това пациенти с хронична инфекция HCV генотип 1, които са с чернодробна трансплантация по подгрупи (пациенти на терапия с такролимус или циклоспорин А).

Таблица 17: Изход от лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1 и пациенти с чернодробна трансплантация (Проучване HPC3006)			
Изход от лечението	Пациенти, приемащи такролимус N = 50 % (n/N)	Пациенти, приемащи циклоспорин А N = 24 % (n/N)	Всички пациенти N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Изход от лечението при пациенти без SVR12			
Всички пациенти			
Неуспех на вирусологичното лечение ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Рецидив ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Друго ^b	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a Неуспех на вирусологичното лечение се определя като покриване на дефинираните правила за спиране на лечението и/или има вирусологичен пробив. Необходимо е да се отбележи, че дефинираните правила за спиране взети под внимание при анализ на този изход на лечението са действителни правила за спиране, т.е. тези, които са получени при разпределение и експозиция на данни, за разлика от математическите правила за спиране, т.е. тези, които са получени от данните на HCV РНК.

^b Рецидив се определя като наличие на нива HCV РНК $\geq 25 \text{ IU/ml}$ по време на периода на проследяване, след предходни нива HCV РНК $< 25 \text{ IU/ml}$ при планирания край на лечението и непостигане на SVR12. В знаменател е броят на пациентите с HCV РНК $< 25 \text{ IU/ml}$ при планиран край на лечението или при липсващи HCV РНК оценки на планирания край на лечението и HCV РНК $< 25 \text{ IU/ml}$ по време на проследяването, от планирания край на лечението нататък.

^b Други, включва пациенти с откриваема HCV РНК при реалния край на лечението, но които не отговарят на определението за неуспех на вирусологичното лечение и пациенти с липсваща оценка на HCV РНК по време на периода на проследяване.

Клинични проучвания с изследване на QT-интервала

Проведените 2 двойно-слепи, рандомизирани, плацебо- и активно-контролирани проучвания за оценяване на ефекта върху QT-интервала показват, че монотерапията с телапревир в дози от 750 mg на всеки 8 часа не е свързана с клинично значим ефект върху QTcF-интервала. В едно от тези проучвания е оценен режим с телапревир 1 875 mg на всеки 8 часа, а максималното средно увеличение в QTcF, постигнато с помощта на плацебо, е 8,0 msec (90% доверителен интервал: 5,1-10,9). Плазмените концентрации с телапревир в доза от 1 875 mg на всеки 8 часа, използвани в това проучване, са сравними с наблюдаваните в проучвания на пациенти, инфектирани с HCV, приемащи телапревир 750 mg на всеки 8 часа в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин.

Педиатрична популация

Не са провеждани клинични проучвания при педиатрични пациенти.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с INCIVO в една или повече подгрупи на педиатричната популация с хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на телапревир са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти с хронична HCV инфекция. Телапревир може да се прилага перорално с храна под формата на 375 mg таблетки, по 1 125 mg два пъти дневно (b.i.d.) в продължение на 12 седмици в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Като алтернатива, телапревир може да се приема перорално с храна като 375 mg таблетки, 750 mg на всеки 8 часа (q8h) за 12 седмици, в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Експозицията на телапревир е по-висока по време на едновременен прием с пегинтерферон алфа и рибавирин отколкото след самостоятелното му приложение.

Експозицията на телапревир е сравнима при едновременно приложение с пегинтерферон алфа-2a или рибавирин, или пегинтерферон алфа-2b и рибавирин.

Абсорбция

Телапревир се прилага перорално, най-вероятно се абсорбира в тънките черва, без данни за абсорбция в дебелото черво. Максималните плазмени концентрации след еднократна доза телапревир обикновено се достигат за 4-5 часа. *In vitro* проучвания, проведени с човешки чревни клетки (Caco-2), показват, че телапревир е субстрат на P-гликопротеин (P-gp).

Експозицията на телапревир е сходна независимо дали се прилага обща дневна доза от 2 250 mg като 750 mg на всеки 8 часа (q8h) или като 1 125 mg два пъти дневно (b.i.d.). На базата на популационно фармакокинетично моделиране на експозициите на телапревир в стационарно състояние средните геометрични съотношения на най-малките квадрати (90% доверителен интервал) при 1 125 mg два пъти дневно (b.i.d.) спрямо 750 mg на всеки 8 часа (q8h) са 1,08 (1,02; 1,13) за $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) за $C_{trough,ss}$ и 1,18 (1,12; 1,24) за $C_{max,ss}$.

Експозицията на телапревир се повишава с 20%, след прием на висококалорична храна с високо съдържание на мазнини (56 g мазнини, 928 kcal) в сравнение след прием на стандартна и нормално калорична храна (21 g мазнини, 533 kcal). Сравнена с прием след стандартна и нормално калорична храна, експозицията (AUC) се понижава с 73%, когато телапревир се приема на гладно, с 26% след прием на нискокалорична храна с високо съдържание на протеини (9 g мазнини, 260 kcal) и с 39% след прием на нискокалорична храна с ниско съдържание на мазнини (3,6 g мазнини, 249 kcal). Затова телапревир трябва да се приема с храна.

Разпределение

Телапревир се свързва с плазмените протеини около 59% до 76%. Свързва се предимно с кисел алфа-1-глобулин и албумин.

След перорално приложение обичайният привиден обем на разпределение (V_d) е изчислен на 272 l с интериндивидуална вариабилност от 72,2%.

Биотрансформация

Телапревир се метаболизира основно в черния дроб чрез хидролиза, оксидация и редукция. Множество метаболити се откриват във фекалиите, плазмата и урината. След многократно перорално приложение на телапревир бяха открити следните преобладаващи метаболити: R-диастереомер на телапревир (30 пъти по-малко активен), пиразинова киселина и метаболит, преминал редукция в α -кетоамидната връзка на телапревир (неактивен).

CYP3A4 частично отговаря за метаболизма на телапревир. В метаболизма също участват и други ензими като алдо-кеторедуктази и други протеолитични ензими.

Проучвания, в които се използват рекомбинантни човешки CYP суперзоми, показват, че телапревир е CYP3A4 инхибитор, а в човешките чернодробни микростоми се наблюдава инхибиране на CYP3A4 от телапревир, зависимо от времето и концентрацията. Съответно, не се наблюдава *in vitro* инхибиране от телапревир на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 изозими. Не се наблюдава съответно *in vitro* индуциране от телапревир на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, and CYP3A изозими. Въз основа на резултатите от клиничните проучвания на лекарствените взаимодействия (напр. есциталопрам, золпидем, етинилестрадиол) не може да се изключи индуциране на метаболитни ензими чрез телапревир.

In vitro проучвания показват, че телапревир не е инхибитор на UGT1A9 или UGT2B7. *In vitro* проучвания с рекомбинантен UGT1A3 сочат, че телапревир може да инхибира този ензим. Клиничната приложимост на това е несигурна, тъй като приложението на телапревир с еднократна доза бупренорфин, субстрат на частичен UGT1A3, при здрави възрастни доброволци не води до повишаване на експозицията на бупренорфин. Не се наблюдава значимо инхибиране на алкохолдеhidрогеназа чрез телапревир *in vitro*. За да бъде изключено с чревното инхибиране обаче, не са тествани достатъчно високи концентрации.

Наблюдава се *in vitro* потискане от телапревир и VRT-127394 на CYP ензими, регулирани чрез CAR, PXR и Ah ядрени рецептори в човешки хепатоцити. Клиничните проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство със субстрати на CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 и UGT1A1, UGT2B7 и UGT1A3 не показват клинично значим ефект на супресията, наблюдавана *in vitro*. Потенциалният клиничен ефект върху други ензими и транспортери (напр., CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATPs), регулирани от същите ядрени рецептори, не е известен.

Транспортери

In vitro проучвания показват, че телапревир е инхибитор на OATP1B1 и OATP2B1.

Не се наблюдава значимо инхибиране от телапревир на транспортера на органични катиони (organic cation transporter, OCT) OCT2 *in vitro*.

In vitro телапревир е слаб инхибитор на транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) MATE1 и MATE2-K с IC₅₀ съответно 28,3 μM и 32,5 μM. Клиничното значение на тази находка засега не е известно.

Елиминиране

След прилагане на еднократна перорална доза от 750 mg ¹⁴C-телапревир при здрави доброволци 90% от общата радиоактивност се възстановява във фекалиите, урината и издишания въздух в рамките на 96 часа след приема. Средното възстановяване на приложената радиоактивно доза е около 82% във фекалиите, 9% в издишания въздух и 1% в урината. Преносът на непроменения ¹⁴C-телапревир и VRT-127394 към общата радиоактивност, възстановена във фекалиите, е съответно 51,8% и 18,7%.

След перорален прием привидният общ клирънс (Cl/F) е изчислен на 32,4 l/h с междуиндивидуална променливост от 27,2%. Средният живот на полумелиминиране след перорален прием на еднократна доза телапревир 750 mg обикновено варира от около 4,0 до 4,7 часа. В стационарно състояние ефективното време на полуживот е 9-11 часа.

Линейност/нелинейност

Експозицията (AUC) на телапревир се повишава малко повече от пропорционално на дозата след еднократно приложение на 375 до 1 875 mg с храна, вероятно поради насищането на метаболитните пътища или ефлукс транспортерите.

Резултатът от увеличаването на дозата от 750 mg на всеки 8 часа до 1 875 mg на всеки 8 часа в проучване при многократно прилагане показва по-малко от пропорционално повишаване (т.е. около 40%) на експозицията на телапревир.

Специални популации

Педиатрична популация

Към настоящия момент няма налични данни за педиатричната популация.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на телапревир е оценена след прилагане на еднократна доза от 750 mg върху пациенти с отрицателен резултат за HCV и тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min). Средните C_{max} и AUC на телапревир са съответно с 10% и 21% по-високи, в сравнение с тези при здрави доброволци (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Телапревир се метаболизира главно в черния дроб. Стационарната експозиция на телапревир е с 15% по-ниска при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А, оценка 5-6), сравнена с тази на здрави доброволци. Стационарната експозиция на телапревир е с 46% по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В, оценка 7-9), сравнена с тази на здрави доброволци. Ефектът от несвързаните концентрации на телапревир е неизвестен (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол

Ефектът на пола на пациентите върху фармакокинетиката на телапревир е оценен с помощта на данните за популационната фармакокинетика от Фаза 2 и 3 проучвания на INCIVO. Не е установен ефект, свързан с пола.

Раса

Анализът на популационната фармакокинетика на INCIVO при пациенти, инфектирани с HCV, показва, че експозицията на телапревир е подобна при черната/афро-американска и кавказката раси.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичните данни за приложението на INCIVO при пациенти с HCV на възраст ≥ 65 години са ограничени и няма данни за пациенти >70-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология и/или фармакология при животни

При плъхове и кучета телапревир се свързва с обратим спад в параметрите на червените кръвни клетки, придружен от регенеративен отговор. При плъхове и кучета в почти всички проучвания се наблюдават повишени стойности на АСАТ/АЛАТ, като стойностите на АЛАТ при плъхове не се нормализират след възстановяване. Хистопатологичните находки в черния дроб са сходни в проучванията при плъхове и кучета, като не всички са отшумяли напълно след възстановяване. При плъхове (но не при кучета) телапревир причинява дегенеративни промени в мъжките полови жлези, които са обратими и не повлияват фертилността. Като цяло нивата на експозиция във фармакологичните и токсикологичните проучвания при животни са ниски в сравнение със стойностите при хора.

Карциногенеза и мутагенеза

Телапревир не е изследван за наличие на канцерогенен потенциал. Телапревир и основният му метаболит не увреждат ДНК при стандартна батерия от тестове за мутагенеза, при наличието и отсъствието на метаболитно активиране.

Нарушения на фертилитета

При проучвания върху плъхове телапревир не повлиява фертилитета или плодовитостта.

Ембриофетално развитие

Телапревир преминава свободно през плацентата при плъхове и мишки, при което феталната/майчина експозиция е 19- 50%. Телапревир няма тератогенен потенциал при плъхове

и мишки. В проучвания на фертилитета и ранното ембрионално развитие се наблюдава увеличение на нежизнеспособните концептуси. Прилагането при животни не води до разлика в експозицията сравнено с експозицията при хора.

Екскретиране в кърмата

Приложен на пълхове с лактация, нивата на телпревир и основния му метаболит са по-високи в млякото в сравнение с тези в плазмата. Пълховете, изложени на телпревир *in utero*, се раждат с нормално телесно тегло. Въпреки това, когато се хранят с мляко от майки, третирани с телпревир, новородените пълхове наддават по-бавно от обичайното (вероятно поради нехаресване на вкуса). След отбиване наддаването на тегло се възвръща към обичайните темпове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

хипромелозен ацетат сукцинат
калциев хидрогенфосфат безводен
микрористална целулоза
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев лаурилсулфат
кроскармелоза натрий
натриев стеарилфумарат

Филмово покритие на таблетката

поливинилов алкохол
макрогол
талк
титанов диоксид (E171)
железен оксид жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Не изхвърляйте сушителя.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 42 филмирани таблетки и оборудвана с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка и запечатана с предпазен лист. Съдържа и сушител (една или две торбички).

INCIVO се предлага в опаковки, съдържащи 1 бутилка (с общо 42 филмирани таблетки) или 4 бутилки (с общо 168 филмирани таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/720/001 опаковка с 4 бутилки
EU/1/11/720/002 опаковка с 1 бутилка

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen
IT-04100 Borgo San Michele
Latina,
Италия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува формата и съдържанието на обучаващ пакет за медицински специалист с националния компетентен орган преди пускането на пазара в държавата-членка.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури снабдяването на всички лекари, които се очаква да предписват или прилагат INCIVO, с образователен пакет на здравния специалист, съдържащ следното:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка за пациента
- Листовка за лекаря

Листовката за лекаря трябва да включва следните основни елементи:

- Данни за безопасност по отношение на обриви и тежки кожни нежелани реакции от Фази 2 и 3
- Честота на поява на обриви и тежки кожни реакции
- Класифициране и овладяване на обриви и тежки кожни реакции, особено по отношение на критериите за продължаване или прекъсване приема на телапревир и останалите компоненти на лечението
- Снимки на обриви в зависимост от различните степени по тежест

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опаковка с 1 бутилка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INCIVO 375 mg филмирани таблетки
телапревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 375 mg телапревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

42 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/720/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

incivo 375 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА (опаковка с 1 бутилка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INCIVO 375 mg филмирани таблетки
телапревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 375 mg телапревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

42 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се отстранява сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/720/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опаковка с 4 бутилки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INCIVO 375 mg филмирани таблетки
телапревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 375 mg телапревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

168 филмирани таблетки (4 бутилки, съдържащи 42 таблетки всяка)
Бутилките не трябва да се разпространяват поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ЦИ) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/720/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

incivo 375 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА (опаковка с 4 бутилки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INCIVO 375 mg филмирани таблетки
телапревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 375 mg телапревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

42 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се отстранява сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/720/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

INCIVO 375 mg филмирани таблетки телапревир (telaprevir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява INCIVO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INCIVO
3. Как да приемате INCIVO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате INCIVO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява INCIVO и за какво се използва

INCIVO действа срещу вируса, който причинява инфекция с хепатит С и се използва за лечение на хроничен хепатит С при възрастни пациенти (на възраст 18-65 години) в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. INCIVO съдържа вещество, наречено телапревир и спада към групата лекарства, наречени „NS3-4A протеазни инхибитори”. NS3-4A протеазният инхибитор намалява количеството на хепатит С вируса във Вашия организъм. INCIVO не трябва да се приема самостоятелно, а в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, за да е сигурно че лечението действа. INCIVO може да се използва при пациенти с хроничен хепатит С, които не са лекувани досега или при пациенти с хроничен хепатит С, които са лекувани преди това със схема на лечение, базирана на интерферон.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INCIVO

Не приемайте INCIVO ако сте алергични към телапревир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Тъй като INCIVO трябва да се прилага в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, вижте списъка с техните противопоказания в съответните им листовки (напр. предпазване от бременност за мъже и жени). Посъветвайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни в някои противопоказания, посочени в листовките.

Не използвайте INCIVO в комбинация с някои от следните лекарства, тъй като те може да повишат риска от тежки нежелани реакции и/или да повлияят действието на INCIVO или другото лекарство.

Лекарство (име на активното вещество)	Предназначение на лекарството
алфузозин	за лечение на симптоми на увеличена простата (алфа-1-адренорецепторен антагонист)
амиодарон, бепридил, хинидин, други антиаритмици от клас Ia или III	за лечение на определени сърдечни заболявания като неравномерен сърдечен ритъм (антиаритмици)
астемизол, терфенадин	за лечение на симптоми на алергия (антихистамини)
рифампицин	за лечение на някои инфекции като туберкулоза (антимикобактериални)
дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	за лечение на мигрена и главоболие (ерготаминови производни)
цизаприд	за лечение на някои състояния на стомаха (средства за промяна на мотилитета на стомашно-чревния тракт)
жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	билков продукт за облекчаване на тревожността
аторвастатин, ловастатин, симвастатин	за понижаване нивото на холестерола (инхибитори на HMG CoA редуктазата)
пимозид	за лечение на психични разстройства (невролептици)
силденафил, тадалафил	силденафил или тадалафил не трябва да се използват за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония. Те имат други приложения. Вижте точка „Други лекарства и INCIVO”.
кветиапин	за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство
мидазолам (приет през устата), триазолам (приет през устата)	помагат за съня и/или облекчават тревожността (успокоителни/сънотворни)
карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	за лечение на епилептични припадъци (антиконвулсанти)

Ако приемате някое от лекарствата изброени по-горе, помолете Вашия лекар да преминете на друго лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете INCIVO.

INCIVO трябва да се приема в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Затова е много важно да прочетете и листовките, придружаващи тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Запознайте се с всички точки по-долу и информирайте Вашия лекар, лекуващ Вашия хепатит С вирус (HCV) ако някоя от тях се отнася за Вас.

- **Кожен обрив**
Пациентите, приемащи INCIVO, може да развият кожен обрив. Възможно е обривът да е придружен от сърбеж. Обикновено обривът е лек или умерен, но може да е или да стане и тежък и/или животозастрашаващ. **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, ако развиете обрив или имате обрив, който се влошава. Не трябва да подновявате приема на INCIVO, ако той е бил прекратен от Вашия лекар. **Трябва внимателно да прочетете информацията относно обривите в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.**
- **Анемия (намаление на червените кръвни клетки)**
Кажете на Вашия лекар, ако почувствате умора, слабост, недостиг на въздух, световъртеж и/или усещане за ускорено сърцебиене. Това може да са симптоми на анемия.
- **Проблеми със сърцето**
Кажете на Вашия лекар, ако имате сърдечна недостатъчност, неравномерен сърдечен ритъм, забавен сърдечен ритъм, аномалия, която се вижда при изследване на сърцето (ЕКГ), наречена „синдром на удължения QT-интервал“ или фамилен анамнез за сърдечно състояние, наречено „вроден QT-синдром“.
Вашият лекар може да изиска допълнително наблюдение по време на лечението Ви с INCIVO.
- **Чернодробни проблеми**
Кажете на Вашият лекар, ако сте имали други проблеми с черения дроб като чернодробна недостатъчност. Признаците може да включват жълтяване на кожата или очите (жълтеница), подуване на стомаха (асцит) или краката поради течност и кръвене от подути вени (варици) в хранопровода (езофагус). Вашият лекар може да оцени тежестта на чернодробното заболяване преди да реши дали може да приемате INCIVO.
- **Инфекции**
Кажете на Вашия лекар, ако сте инфектирани с хепатит В, за да може да реши дали INCIVO е подходящ за Вас.
- **Трансплантация на органи**
Кажете на Вашия лекар, ако сте имали или ще имате чернодробна или друга трансплантация на органи, тъй като INCIVO може да не е подходящ за Вас при такава ситуация.

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще Ви назначи кръвни изследвания преди началото на лечението и редовно в хода на лечението:

- за да установи какво е количеството на вируса в кръвта Ви и да определи дали Вашият вирус е от типа (генотип 1), който може да се лекува с INCIVO. Въз основа на резултатите от тези изследвания може да се вземат решения, свързани с Вашето лечение. Вашият лекар ще следи ранния Ви отговор на лечението и количеството на вируса в кръвта Ви. Ако лечението не е ефективно, Вашият лекар може да го прекрати. Ако приемът на INCIVO е спрял от Вашия лекар, той не трябва да бъде подновяван.
- за да провери дали страдате от анемия (намален брой на червените кръвни клетки);
- за да провери за промени в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимия. Това може да се види в резултатите от кръвните изследвания. Те ще Ви бъдат разяснени от Вашия лекар. Примери за това са: стойности на кръвната картина, стойности, касаещи щитовидната жлеза (жлеза в областта на шията, която контролира метаболизма), изследвания на черния дроб и бъбреците.

INCIVO е прилаган само при ограничен брой пациенти на 65 или повече години. Ако спадате към тази група, моля обсъдете употребата на INCIVO с Вашия лекар.

Деца и юноши

INCIVO не е предназначен за приложение при деца или юноши, тъй като не е достатъчно проучен при пациенти под 18 години.

Други лекарства и INCIVO

INCIVO може да повлияе на други лекарства или други лекарства могат да повлияят на INCIVO. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

Лекарство (име на активното вещество)	Предназначение на лекарството
флекаинид, пропафенон	за лечение на сърдечни нарушения като неравномерен сърдечен ритъм (антиаритмици)
алфентанил, фентанил	за лечение на болка (аналгетици) или за употреба при операции за предизвикване на сън
дигоксин, венозен лидокаин	за лечение на определени сърдечни нарушения като неправилен сърдечен ритъм (антиаритмици)
кларитромицин, еритромицин, телитромицин, тролеандомицин	за лечение на бактериални инфекции (антибактериални)
варфарин, дабигатран	за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци (антикоагуланти)
есциталопрам, тразодон	за лечение на поведенчески разстройства (антидепресанти)
метформин	за лечение на диабет (антидиабетни)
домперидон	за лечение на повръщане и гадене (антиеметици)
итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол	за лечение на гъбични инфекции (противогъбични лекарства)
колхицин	за лечение на възпалителен артрит (антиподагрозни лекарства)
рифабутин	за лечение на инфекции (антимикобактериални)
алпразолам, мидазолам чрез инжекция	за подпомагане на Вашия сън и/или облекчаване на тревожността (бензодиазепини)
золпидем	за подпомагане на Вашия сън и/или облекчаване на тревожността (небензодиазепинови успокоителни лекарства)
амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, низолдипин, верапамил	за понижаване на кръвното налягане (блокери на калциевите канали)
маразирок	за лечение на HIV инфекции (CCR5 антагонист)
будезонид, инхалаторен/назален флутиказон, дексаметазон, ако се приема през устата или с инжекция	за лечение на астма или за лечение на възпалителни и автоимунни заболявания (кортикостероиди)
бозентан	за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония (ендотелин-рецепторен антагонист)
атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фозампренавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир	за лечение на HIV инфекции (HIV-протеазни инхибитори)
абакавир, ефавиренц, тенофовир дизопроксил фумарат, зидовудин	за лечение на HIV инфекции (инхибитори на обратната транскриптаза)

флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин	за понижаване нивото на холестерола (инхибитори на HMG CoA редуктазата)
всички видове хормонални контрацептиви (противозачатъчни)	хормонални контрацептиви
естроген-съдържащи лекарства	хормоно-заместителна терапия
циклоспорин, сиролимус, такролимус	за потискане на Вашата имунна система (имуносупресори), лекарства използвани при някои ревматоидни заболявания или за предотвратяване на проблеми при трансплантирани органи
салметерол	за подобряване на дишането при астма (инхалаторни бета антагонисти)
репаглинид	за лечение на диабет тип 2 (лекарство за понижаване на глюкозата в кръвта)
метадон	за лечение на опиоидна (наркотична) зависимост
силденафил, тадалафил, варденафил	за лечение на еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония (PDE-5 инхибитори)

INCIVO с храна и напитки

INCIVO трябва винаги да се приема с храна. Храната е важна, за да се постигнат необходимите нива на лекарството във Вашия организъм.

Бременност и кърмене

Ако сте **бременна**, не трябва да приемате INCIVO. INCIVO трябва да се прилага в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Рибавирин може да увреди Вашето неродено бебе. Затова е абсолютно необходимо да вземете всички предпазни мерки против забременяване по време на тази терапия.

Ако настъпи бременност при жена или при партньорката на мъж по време на лечението с INCIVO или месеците след това, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар (вж. точка „Предпазни мерки срещу бременност за мъже и жени” по-долу).

Ако **кърмите**, трябва да преустановите кърменето преди да започнете приема на INCIVO. Не е установено дали телтапревир (активната съставка на INCIVO) се съдържа в кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Предпазни мерки срещу бременност за мъже и жени

Тъй като INCIVO трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, а рибавирин може да е много вреден за Вашето неродено бебе, жените и мъжете пациенти трябва да предприемат **специални предпазни мерки** за предпазване от бременност. Всеки метод за контрол на раждаемостта може да се провали и затова Вие и Вашият партньор/партньорка трябва да използвате най-малко два ефективни метода за предпазване от бременност **по време на терапията с INCIVO и след това**. След края на лечението с INCIVO моля, вижте листовката на рибавирин относно изискванията за продължителна контрацепция.

Жени-пациенти в детородна възраст и техните партньори

Хормоналните контрацептиви (противозачатъчни хапчета) може да не са надеждни по време на лечението с INCIVO. Затова Вие и Вашият партньор трябва да използвате два други метода за контрол на раждаемостта за периода на Вашето лечение с INCIVO и 2 месеца след това.

Трябва да прочетете листовките на пегинтерферон алфа и рибавирин за допълнителна информация.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти може да получат припадъци или проблеми със зрението по време на лечението с INCIVO. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате отпаднали или имате проблеми със зрението, докато приемате INCIVO. Вижте също листовките на пегинтерферон алфа и рибавирин.

INCIVO съдържа натрий

Това лекарство съдържа 2,3 mg натрий в една таблетка, което трябва да се вземе предвид от пациенти на контролирана натриева диета. Кажете на Вашия лекар, ако трябва да контролирате приема си на сол и следвайте диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да приемате INCIVO

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Указания за правилна употреба

Вашият лекар ще определи подходящият дозов режим за Вас.

Препоръчителният дозов режим е:

- **3 таблетки INCIVO два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.** Общата доза е 6 таблетки на ден.
- или**
- **2 таблетки INCIVO на всеки 8 часа с храна.** Общата доза е 6 таблетки на ден.

Ако сте инфектирани едновременно и с вируса на хепатит С, и с човешки имунодефицитен вирус и приемате ефавиренц, препоръчителната схема на прилагане е **3 таблетки INCIVO на всеки 8 часа с храна.**

Винаги трябва да приемате INCIVO с храна, тъй като това е важно, за да се достигнат необходимите нива на лекарството във Вашия организъм. Не трябва да намалявате Вашата доза INCIVO. Гълтайте таблетките цели. Не дъвчете, не чупете и не разтваряйте таблетките преди да ги глътнете. Информирайте Вашия лекар, ако имате проблеми с преглъщането на цяла таблетка.

Тъй като лечението с INCIVO винаги трябва да се прилага заедно с пегинтерферон алфа и рибавирин, проверете листовките на тези лекарства за указания за дозиране. Ако се нуждаете от помощ, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте INCIVO с пегинтерферон алфа и рибавирин в продължение на 12 седмици. Общата продължителност на лечението с пегинтерферон алфа и рибавирин варира от 24 до 48 седмици в зависимост от отговора на лечението и от това дали сте лекувани и преди. Вашият лекар ще измери нивото на вируса в кръвта Ви в седмица 4 и 12, за да определи продължителността на лечението. Препоръчителната обща продължителност на лечението при пациенти, които са с периодична трансплантация е 48 седмици. Направете справка с него и следвайте препоръчаната продължителност на лечението.

Ако Вашият лекар Ви каже да спрете приема на INCIVO поради нежелани реакции или неефективност на лечението, Вие не трябва да го подновявате.

Отваряне на защитената от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е оборудвана със защитена от деца запушалка и се отваря, както следва:

- Натиснете пластмасовата капачка на винт надолу, докато я завъртате обратно на часовниковата стрелка.
- Отворете развитата запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза INCIVO

Свържете се незабавно за съвет с Вашия лекар или фармацевт.

В случай на предозиране може да получите гадене, главоболие, диария, намален апетит, необичаен вкус и повръщане.

Ако сте пропуснали да приемете INCIVO

Ако приемате INCIVO два пъти дневно (сутрин и вечер)

Ако установите, че сте пропуснали доза **в рамките на 6 часа**, незабавно трябва да приемете три таблетки. Винаги приемайте таблетките с храна. Ако установите, че сте пропуснали доза **след 6 часа**, тогава пропуснете приема и приемете следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако приемате INCIVO на всеки 8 часа

Ако установите, че сте пропуснали доза **в рамките на 4 часа**, незабавно трябва да приемете две таблетки. Винаги приемайте таблетките с храна. Ако установите, че сте пропуснали доза **след 4 часа**, тогава пропуснете приема и приемете следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на INCIVO

Освен ако Вашият лекар не Ви е казал да спрете лечението, продължавайте с приема на INCIVO, за да може Вашето лекарство да продължи да действа срещу вируса. Не трябва да подновявате приема на INCIVO, ако сте го прекратили по решение на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обрив

Пациентите, приемащи INCIVO, често получават сърбящ кожен обрив. Обикновено той е лек или умерен, но може и да бъде или да стане тежък и/или животозастрашаващ. В редки случаи пациентите имат други симптоми освен обрива, които може да са признаци на тежка кожна реакция.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите кожен обрив.

Също така се свържете с Вашия лекар незабавно:

- ако обривът Ви се влоши ИЛИ
- ако развиете други симптоми с обрива като:
 - треска
 - уморяемост
 - подуване на лицето
 - подуване на лимфните възли ИЛИ

- ако имате широко разпространен обрив с лющене на кожата, който може да бъде придружен от треска, грипоподобни симптоми, болезнени мехури по кожата и мехури в областта на устата, очите и/или гениталиите.

Вашият лекар трябва да прегледа обрива Ви, за да определи как да го лекува. Той може да спре Вашето лечение. Не трябва да подновявате приема на INCIVO, ако сте го прекратили по решение на Вашия лекар.

Свържете се с Вашия лекар незабавно и ако развиее някой от следните симптоми:

- умора, отпадналост, недостиг на въздух, световъртеж и/или сърцебиене. Това може да са симптоми на анемия (намален брой на червените кръвни клетки);
- припадъци;
- болезнено възпаление на ставите, най-често в крака (подагра);
- проблеми със зрението;
- кръвене от ануса;
- подуване на лицето.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с прием на INCIVO са представени по-долу по честота.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия);
- гадене, диария, повръщане;
- разширени вени на ректума или ануса (хемороиди), болка в ануса или ректума;
- кожен обрив и сърбеж на кожата.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат по-малко от 1 на 10 души):

- гъбична инфекция в устата;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта, намален брой лимфоцити (вид бели кръвни клетки), понижена функция на щитовидната жлеза, повишено ниво на пикочната киселина в кръвта, понижено ниво на калий във Вашата кръв, повишаване на билирубина в кръвта Ви;
- промяна във вкуса;
- припадъци;
- сърбеж около или близо до ануса; кръвене около или близо до ануса или ректума, леко разкъсване на кожата на ануса, което може да причинява болка и/или кръвене при изхождане;
- червена, напукана, суха, люспеста кожа (екзема), обрив с червена, напукана, суха, лющеща се кожа (ексфолиативен обрив);
- подуване на лицето, подуване на ръцете и/или краката (едем);
- необичаен вкус на продуктите.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат по-малко от 1 на 100 души)

- повишено ниво на креатинин в кръвта;
- болезнено възпаление на ставите най-често на стъпалата (подагра);
- увреждане на задната част на окото (ретина);
- възпаление на ануса и ректума;
- възпаление на панкреаса;
- тежък обрив, който може да е придружен от треска, умора, подуване на лицето или на лимфните възли, повишаване нивото на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефект върху черния дроб, бъбреците или белите дробове (реакция наречена DRESS);
- копривна треска (уртикария);
- обезводняване. Признаците и симптомите на обезводняването включват повишена жажда, сухота в устата, намаляване на обема или честотата на уриниране и тъмно оцветяване на урината. Важно е да се поддържа хидратацията с течности по време на комбинираното лечение с INCIVO.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат по-малко от 1 на 1 000 души):

- Широко разпространен тежък обрив с лющене на кожата, който може да бъде придружен от треска, грипозни симптоми, мехури в устата, очите и/или гениталиите (синдром на Stevens-Johnson).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Вижте също листовките на пегинтерферон алфа и рибавирин за нежелани реакции, съобщавани при приема на тези продукти.

5. Как да съхранявате INCIVO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

INCIVO таблетки трябва да се съхраняват в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Всяка бутилка съдържа една или две торбички със сушител, който пази таблетките сухи. Не махайте този сушител от бутилката. Не яжте сушителя.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа INCIVO

Активното вещество е: телапревир. Всяка таблетка INCIVO съдържа 375 mg телапревир. Другите съставки са:

Ядро на таблетката

хипромелозен ацетат сукцинат, калциев хидрогенфосфат безводен, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев лаурилсулфат, кроскармелоза натрий, натриев стеарилфумарат

Филмово покритие на таблетката

поливинилов алкохол, макрогол, талк, титанов диоксид (E171), железен оксид жълт (E172)

Как изглежда INCIVO и какво съдържа опаковката

Филмирана таблетка. Жълти таблетки с форма на капсула, с дължина около 20 mm с надпис „T375“ от едната страна.

INCIVO се предлага в опаковки, съдържащи една бутилка или 4 бутилки за опаковка. Всяка бутилка съдържа една или две торбички, пазещи таблетките сухи (сушител).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител

Janssen-Cilag SpA,
Via C. Janssen,
04100 Borgo San Michele,
Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tel/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7009

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Part, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Smartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката {мм /гггг}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба