

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INCIVO 375 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telaprevirum 375 mg.

Pomocné látky: 2,3 mg sodíku v potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žlutá tableta ve tvaru tobolky o délce přibližně 20 mm označená na jedné straně „T375“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem je určeno k léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 u dospělých pacientů s kompenzovanou poruchou jater (včetně cirhózy):

- kteří dosud nebyli léčeni;
- kteří byli dříve léčeni interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem, včetně relabujících pacientů, pacientů, kteří na léčbu odpovídali částečně a těch, kteří na léčbu neodpovídali (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem INCIVO musí být zahájena a monitorována lékařem, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy C.

Dávkování

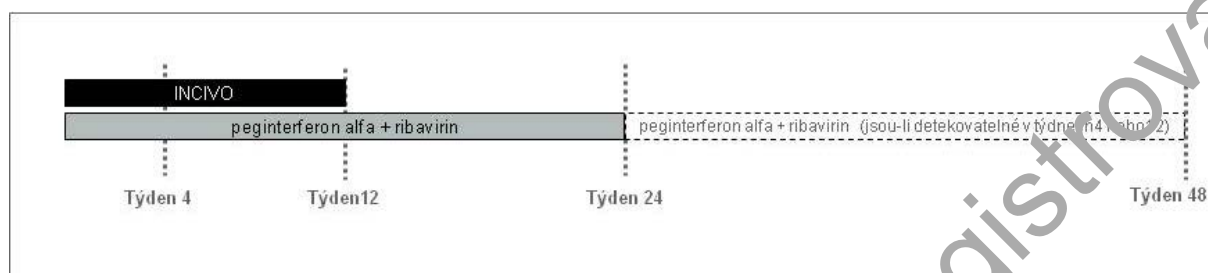
Užívá se 1 125 mg přípravku INCIVO (tři 375mg potahované tablety) perorálně dvakrát denně spolu s jídlem. Případně lze užívat 750 mg (dvě 375 mg tablety) perorálně každých 8 hodin spolu s jídlem. Celková denní dávka je 6 tablet (2 250 mg). Užívání přípravku INCIVO bez jídla nebo bez ohledu na interval dávkování může vést ke snížení koncentrací telapreviru v plazmě, což může snížit jeho terapeutický účinek.

INCIVO je nutno podávat společně s ribavirinem a buď peginterferonem alfa-2a nebo 2b. Pro výběr mezi peginterferonem alfa-2a nebo 2b si přečtěte body 4.4 a 5.1. Pro zvláštní pokyny týkající se dávkování peginterferonu alfa a ribavirinu je nutno nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Doba trvání léčby – Léčba dosud neléčených pacientů a pacientů relabujících po předchozí léčbě
Léčba přípravkem INCIVO musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána 12 týdnů (viz obrázek 1).

- Pacienti s nedetekovatelnou kyselinou ribonukleovou viru hepatitidy C (HCV RNA) (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 dostávají dalších 12 týdnů samotný peginterferon alfa a ribavirin, takže celková doba léčby je 24 týdnů.
- Pacienti s detekovatelnou HCV RNA buď v týdnu 4 nebo 12 dostávají dalších 36 týdnů samotný peginterferon alfa a ribavirin, takže celková doba léčby je 48 týdnů.
- Všichni pacienti s cirhózou bez ohledu na detekovatelnost HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 dostávají dalších 36 týdnů samotný peginterferon alfa a ribavirin, takže celková doporučená doba léčby je 48 týdnů (viz bod 5.1).

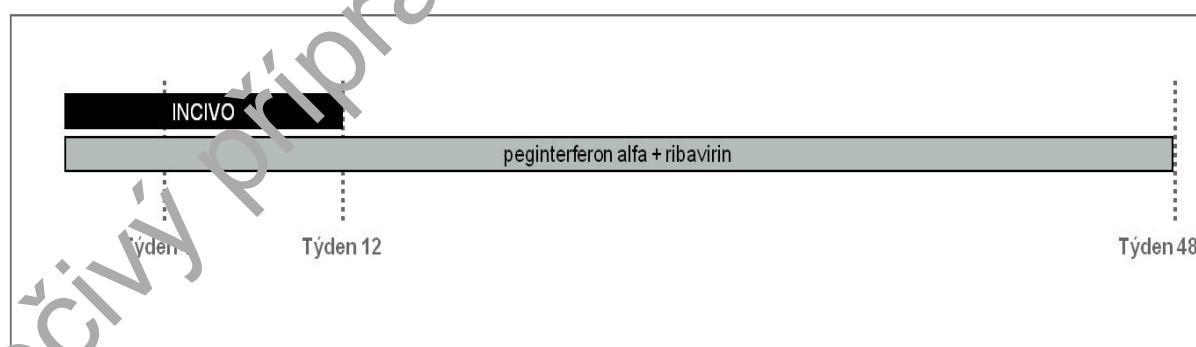
Obrázek 1: Trvání léčby u dosud neléčených pacientů a pacientů relabujících po předchozí léčbě



Pro stanovení délky léčby je nutno v týdnech 4 a 12 monitorovat hladiny HCV RNA. V hodnoceních fáze III bylo pro stanovení nedetekovatelnosti hladin HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) použito citlivé stanovení PCR v reálném čase s limitem kvantifikace 25 IU/ml a limitem detekce 10 – 15 IU/ml (viz bod 5.1). Pro rozhodnutí o době trvání léčby nelze zaměňovat detekovatelnou HCV RNA pod dolní hranici stanovitelnosti za „nedetekovatelnou“ (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo), protože to by mohlo vést k nedostatečné době trvání léčby a vyššímu výskytu relapsů. Pokyny pro ukončení léčby kombinací přípravku INCIVO, peginterferonu alfa a ribavirinu je uveden v tabulce 1.

Doba trvání léčby – Dříve léčení dospělí pacienti s částečnou nebo žádnou předchozí odpovědí
 Léčba přípravkem INCIVO musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána 12 týdnů, poté následuje podávání samotného peginterferonu alfa a ribavirinu (bez přípravku INCIVO) tak, aby celková doba léčby byla 48 týdnů (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Trvání léčby u dříve léčených pacientů s částečnou nebo žádnou předchozí odpovědí



v týdnech 4 a 12 je nutno monitorovat hladiny HCV RNA. Viz tabulka Pokyny pro ukončení léčby přípravkem INCIVO, peginterferonem alfa a ribavirinem.

Všichni pacienti

Vzhledem k tomu, že je velmi nepravděpodobné, že pacienti s neadekvátní virovou odpovědí dosáhnou trvalé virologické odpovědi (sustained virological response = SVR), doporučuje se, aby u pacientů s HCV RNA > 1 000 IU/ml v týdnu 4 nebo 12 byla léčba přípravkem INCIVO ukončena (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Pokyny pro ukončení léčby přípravkem INCIVO, peginterferonem alfa a ribavirinem		
Léčivý přípravek	HCV RNA > 1 000 IU/ml v týdnu 4 léčby^a	HCV RNA > 1 000 IU/ml v týdnu 12 léčby^a
INCIVO	Trvale ukončit	Léčba přípravkem INCIVO trvale ukončena
Peginterferon alfa a ribavirin	Trvale ukončit	

^a léčba přípravkem INCIVO, peginterferonem alfa a ribavirinem. Tyto pokyny nemusejí být stejné, pokud před zahájením léčby přípravkem INCIVO byla již použita léčba s peginterferonem alfa a ribavirinem (viz bod 5.1)

V hodnocení fáze III žádný z pacientů s HCV RNA > 1 000 IU/ml buď v týdnu 4 nebo v týdnu 12 nedosáhl při pokračování léčby peginterferonem alfa a ribavirinem SVR. U dosud neléčených pacientů v hodnocení fáze III dosáhli SVR 4/16 (25 %) pacientů s hladinami HCV RNA mezi 100 IU/ml a 1 000 IU/ml v týdnu 4. Z pacientů s HCV RNA mezi 100 IU/ml a 1 000 IU/ml v týdnu 12 dosáhli SVR 2/8 (25 %).

U pacientů, kteří dříve vůbec neodpovídali, je nutno zvážit provedení dodatečného testu HCV RNA mezi týdnem 4 a 12. Je-li koncentrace HCV RNA > 1 000 IU/ml, ukončí se podávání přípravku INCIVO, peginterferonu alfa a ribavirinu.

U pacientů, kteří podstupují celých 48 týdnů léčby, se podávání peginterferonu alfa a ribavirinu ukončí, pokud HCV RNA je detekovatelná buď v týdnu 24 nebo v týdnu 36.

Aby se zabránilo selhání léčby, musí být INCIVO užíváno v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem.

Aby se zabránilo selhání léčby, dávka přípravku INCIVO se nesmí snižovat nebo přerušovat.

Dojde-li k ukončení léčby přípravkem INCIVO kvůli nežádoucím účinkům nebo kvůli nedostatečné virologické odpovědi, nesmí být léčba tímto přípravkem znovu zahájena.

Návod k úpravě dávky, přerušení, ukončení nebo znovu zahájení podávání peginterferonu alfa a ribavirinu je uveden v jejich souhrnech údajů o přípravku (viz bod 4.4).

Podává-li se dvakrát denně a dojde-li k vynechání dávky přípravku INCIVO o méně než 6 hodin, je pacienty nutno poučit, aby si vzali další dávku přípravku INCIVO spolu s jídlem, jakmile to bude možné. Dojde-li k vynechání dávky přípravku INCIVO o více než 6 hodin, dávka přípravku INCIVO se vynechá a pacient dále pokračuje v normálním dávkovacím režimu.

Podává-li se každých 8 hodin a dojde-li k vynechání dávky přípravku INCIVO o méně než 4 hodiny, je pacienty nutno poučit, aby si vzali další dávku přípravku INCIVO spolu s jídlem, jakmile to bude možné. Dojde-li k vynechání dávky přípravku INCIVO o více než 4 hodiny, dávka přípravku INCIVO se vynechá a pacient dále pokračuje v normálním dávkovacím režimu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$) nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání přípravku INCIVO (viz bod 4.4). U HCV-negativních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla v expozici telapreviru pozorována klinicky relevantní změna (viz bod 5.2). Proto se pro HCV pacienty s poruchou funkce ledvin nedoporučuje úprava dávky přípravku INCIVO.

Pro pacienty na hemodialýze nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

U pacientů s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ je nutné se řídit také souhrnem údajů o přípravku ribavirinu.

Porucha funkce jater

INCIVO se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C, skóre ≥ 7) nebo s dekompenzovanou poruchou funkce jater (ascites, krvácení v důsledku portální hypertenze, encefalopatie, a/nebo žloutenka jiného charakteru než Gilbertův syndrom, viz bod 4.4). Při podávání přípravku INCIVO pacientům s hepatitidou C s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, skóre 5 – 6) není nutná úprava dávky.

Je nutno se řídit také souhrny údajů o přípravku peginterferonu alfa a ribavirinu, které jsou kontraindikovány u Child-Pugh skóre ≥ 6 .

Koinfekce HCV/virem lidské imunodeficiency (HIV) typu 1

Pacienti koinfikovaní HCV/HIV-1 se musí léčit stejně jako pacienti infikovaní pouze HCV. Je nutno pečlivě zvážit lékové interakce, viz body 4.4 a 4.5. Pacienti léčení režimem založeným na efavirenzu musí dostávat přípravek INCIVO v dávce 1 125 mg každých 8 hodin. Výsledky získané u pacientů současně infikovaných HIV, viz bod 5.1.

Pacienti po transplantaci jater bez cirhózy

Léčba přípravkem INCIVO musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána po dobu 12 týdnů. Následujících 36 týdnů se podává peginterferon alfa a ribavirin samostatně do celkové doby léčby 48 týdnů. U stabilizovaných pacientů s transplantovanými játry není nutná úprava dávkování přípravku INCIVO (viz body 4.8 a 5.1). Při zahájení léčby přípravkem INCIVO se doporučuje nižší dávka ribavirinu (600 mg/den) (viz bod 5.1). Při zahajování a ukončování léčby přípravkem INCIVO se musí výrazně upravit dávkování současně podávaného takrolimu či cyklosporinu A (viz body 4.4 a 4.5, Imunosupresiva).

Starší pacienti

Pro použití přípravku INCIVO u HCV pacientů ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici jen omezené údaje.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku INCIVO u dětí mladších 18 let.

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, aby tablety polykali celé (pacienti např. nesmějí tablety kousat, drtit nebo rozpouštět).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s léčivými látkami, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a jejichž zvýšené hladiny v plazmě jsou spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími nežádoucími účinky. K těmto léčivým látkám patří alfuzosin, amiodaron, bepridil, chinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, narkotické alkaloidy (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil nebo tadalafil (pouze jsou-li užity k léčbě plicní arteriální hypertenze) kvetiapin a perorálně podávané midazolam nebo triazolam (viz bod 4.5).

Současné podávání s antiarytmiky třídy Ia nebo III s výjimkou intravenózního lidokainu (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku INCIVO s léčivými látkami, které silně indukují CYP3A4, např. rifampicinem, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), karbamazepinem, fenytoinem a fenobarbitalem, může vést k nižší expozici a ztrátě účinnosti přípravku INCIVO.

Vzhledem k tomu, že se INCIVO užívá v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, sledujte pro jejich kontraindikace příslušné souhrny údajů o přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažná vyrážka

Při kombinované léčbě s přípravkem INCIVO byly hlášeny závažné potenciálně život ohrožující a fatální kožní reakce. Po uvedení na trh byla pozorována toxická epidermální nekrolýza (TEN) včetně TEN s fatálním koncem (viz bod 4.8). Fatální případy byly hlášeny u pacientů s progresivní vyrážkou a systémovými příznaky, kteří pokračovali v kombinované léčbě s přípravkem INCIVO po identifikaci závažné kožní reakce.

V placebem kontrolovaných hodnoceních fází II a III byla závažná vyrážka (převážně ekzematická, svědivá a zahrnující více než 50 % tělesného povrchu) hlášena u 4,8 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO, oproti 0,4 % pacientů, kteří dostávali peginterferon alfa a ribavirin. Dostupné údaje ukazují, že peginterferon alfa, a možná také ribavirin, mohou přispívat k frekvenci a závažnosti vyrážky spojené s kombinovanou léčbou s přípravkem INCIVO.

Kvůli vyrážce byla ukončena léčba samotným přípravkem INCIVO u 5,8 % pacientů, léčba kombinací s přípravkem INCIVO byla ukončena u 2,6 % pacientů, zatímco z pacientů dostávajících peginterferon alfa a ribavirin neukončil léčbu nikdo.

V placebem kontrolovaných hodnoceních fází II a III mělo 0,4 % pacientů porušení na lékovou vyrážku spojenou s eosinofilií a systémovými příznaky (**DRESS**). Podle klinické zkušenosti s přípravkem INCIVO mělo **Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)** méně než 0,1 % pacientů. Všechny tyto reakce vymizely po ukončení léčby.

DRESS se jeví jako vyrážka s eosinofilií spojená s jedním z následujících příznaků: horečka, lymfadenopatie, otok obličeje a příznaky na interních orgánech (játrní, ledvinové, plicní). Může se objevit kdykoli po začátku léčby, ačkoli většina případů se objevila mezi šesti a deseti týdny od začátku léčby přípravkem INCIVO.

Předepisující lékař se musí ujistit, že pacienti jsou úplně informováni o riziku závažné vyrážky a nutnosti konzultovat se svým lékařem okamžitě, jakmile se objeví nová vyrážka nebo se existující vyrážka zhorší. Všechny vyrážky je nutno monitorovat na progresi, dokud vyrážka nevymizí. Vymizení vyrážky může trvat několik týdnů. Další léčivé přípravky spojené se závažnými kožními reakcemi je nutno během podávání kombinované léčby s přípravkem INCIVO užívat s opatrností, aby se zabránilo potenciálním dohadům, který léčivý přípravek vedl k závažné kožní reakci. V případě závažné kožní reakce je nutno zvážit ukončení podávání dalších léčivých přípravků, o kterých je známo, že jsou spojeny se závažnými kožními reakcemi.

Další informace o mírných až středně závažných vyrážkách viz bod 4.8.

Doporučení pro monitorování kožních reakcí a pro ukončení léčby přípravkem INCIVO, ribavirinem a peginterferonem alfa jsou shrnuty v tabulce níže:

Rozsah a charakter kožních reakcí	Doporučení pro monitorování kožních reakcí a ukončení léčby přípravkem INCIVO, ribavirinem a peginterferonem alfa u závažné vyrážky
Mírná vyrážka: lokalizované výsevy na kůži a/nebo výsev na kůži s omezenou distribucí (až několik izolovaných míst na těle)	Monitorování na progresi nebo systémové příznaky, dokud vyrážka nevymizí.

Středně závažná vyrážka: Difúzní vyrážka ≤ 50 % povrchu těla	Monitorování na progresi nebo systémové příznaky, dokud vyrážka nevymizí. Zvážit konzultaci s dermatologem. U středně závažné vyrážky, která progreduje, je nutno zvážit trvalé vysazení přípravku INCIVO. Nezlepší-li se vyrážka během 7 dnů po vysazení přípravku INCIVO, je nutno přerušit podávání ribavirinu. Přerušení podávání ribavirinu může být nutné dříve, pokud se vyrážka i přes vysazení telapreviru zhoršuje. Podávání peginterferonu alfa může pokračovat, pokud není vysazení indikováno léčebně. U středně závažné vyrážky, která progreduje na závažnou (≥ 50 % povrchu těla), je nutné trvale ukončit podávání přípravku INCIVO trvale (viz níže).
Závažná vyrážka: Rozsah vyrážky > 50 % povrchu těla nebo spojení s puchýřky, bulami, ulceracemi jinými než SJS	Okamžitě ukončit podávání přípravku INCIVO natrvalo. Doporučuje se konzultace s dermatologem. Monitorování na progresi nebo systémové příznaky, dokud vyrážka nevymizí. Podávání peginterferonu alfa a ribavirinu může pokračovat. Nezlepší-li se vyrážka během 7 dnů po vysazení přípravku INCIVO, je nutno zvážit postupné nebo současné přerušení nebo ukončení podávání ribavirinu a/nebo peginterferonu alfa. Je-li to léčebně indikováno, může být nutné dřívejší přerušení nebo ukončení podávání peginterferonu alfa a ribavirinu.
Závažné kožní reakce včetně vyrážky se systémovými příznaky, progresivní závažná vyrážka, podezření nebo diagnóza generalizovaného bulózního výsevu, DRESS, SJS/TEN, akutní generalizované exantematické pustulosis, erythema multiforme	Trvalé a okamžité ukončení podávání přípravku INCIVO, peginterferonu alfa a ribavirinu. Konzultace s dermatologem.

Je-li léčba přípravkem INCIVO ukončena kvůli kožní reakci, nesmí být znovu zahájena. Další informace o závažných kožních reakcích spojených s podáváním peginterferonu alfa a ribavirinu jsou uvedeny v jejich souhrnech údajů o přípravku.

Anémie

V rámci kontrolovaných klinických hodnocení fází II a III se celková incidence a závažnost anémie zvyšovaly u kombinované léčby s přípravkem INCIVO ve srovnání s podáváním samotných peginterferonu alfa a ribavirinu. Hodnoty hemoglobinu < 10 g/dl (6,2 mmol/l) byly pozorovány u 34 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO, a u 14 % pacientů, kteří dostávali peginterferon alfa a ribavirin. Hodnoty hemoglobinu < 8,5 g/dl (5,3 mmol/l) byly pozorovány u 8 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO, a u 2 % pacientů, kteří dostávali peginterferon alfa a ribavirin. Snížení hladin hemoglobinu se vyskytlo během prvních 4 týdnů léčby s nejnižšími hodnotami dosaženými na konci podávání přípravku INCIVO. Po dokončení podávání přípravku INCIVO se hodnoty hemoglobinu pomalu zlepšovaly.

Před léčbou a během kombinované léčby s přípravkem INCIVO je nutno v pravidelných intervalech monitorovat hemoglobin (viz bod 4.4, Laboratorní testy).

Pro zvládnutí akutní anemie vyvolané léčbou je preferováno snížit dávky ribavirinu. Pokyny pro snížení dávky a/nebo ukončení léčby ribavirinem jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího ribavirin. Je-li permanentně ukončeno podávání ribavirinu, aby byla zvládnuta anemie, musí být také permanentně ukončeno podávání přípravku INCIVO. Je-li ukončeno podávání přípravku INCIVO z důvodu anemie, pacienti mohou pokračovat v léčbě peginterferonem alfa a ribavirinem. Podávání ribavirinu lze obnovit podle pokynů pro změnu jeho dávky v příslušném souhrnu údajů o přípravku. Dávku přípravku INCIVO není možno snižovat a podávání přípravku nelze po jeho vysazení obnovit.

Těhotenství a požadavky na antikoncepci

Vzhledem k tomu, že přípravek INCIVO je nutno užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, jsou pro kombinovanou léčbu aplikovatelné kontraindikace a upozornění pro tyto léčivé přípravky.

U všech zvířecích druhů vystavených ribavirinu byly prokázány významné teratogenní a/nebo embryocidní účinky; u pacientek a partnerek pacientů mužů je tedy nutno věnovat zvýšenou péči zabránění těhotenství.

Pacientky ve fertilním věku a jejich partneři a také pacienti muži a jejich partneři musejí užívat 2 účinné antikoncepční metody během léčby přípravkem INCIVO a dále dle doporučení v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin a jak je popsáno níže.

Během podávání přípravku INCIVO a až do dvou měsíců po ukončení jeho podávání lze pokračovat v užívání hormonální antikoncepce, ale ta nemusí být spolehlivá (viz bod 4.5). Během tohoto období musejí proto pacientky ve fertilním věku užívat dvě účinné nemononální metody antikoncepce. Dva měsíce po ukončení léčby přípravkem INCIVO je hormonální antikoncepce opět vhodná jako jedna ze dvou požadovaných účinných metod kontroly početí.

Další informace viz body 4.5 a 4.6.

Kardiovaskulární systém

Výsledky hodnocení u zdravých dobrovolníků prokázaly mírný vliv telapreviru v dávce 1 875 mg každých 8 hodin na QTcF interval; střední hodnota prodloužení, po úpravě hodnot naměřených pro placebo, byla 8,0 msec (90 % CI: 5,1 – 10,9) (viz bod 5.1). Expozice při této dávce byla srovnatelná s expozicí u HCV infikovaných pacientů při dávce 750 mg přípravku INCIVO každých 8 hodin s peginterferonem alfa a ribavirinem. Potenciální klinický význam těchto nálezů není zřejmý.

INCIVO je nutno užívat opatrně v kombinaci s antiarytmiky třídy Ic propafenonem a flekainidem, včetně příslušného klinického monitorování EKG.

Opatrnost se doporučuje, pokud je přípravek INCIVO předepsán současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval a které jsou substráty CYP3A, jako je erythromycin, klarithromycin, telithromycin, posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol (viz bod 4.5). Je nutno se vyvarovat podávání přípravku INCIVO spolu s domperidonem (viz bod 4.5). INCIVO může zvyšovat koncentrace současně podávaných léčivých přípravků, což může vést ke zvýšenému riziku s nimi spojených kardiovaskulárních nežádoucích účinků. Je-li současné podání takovýchto léčivých přípravků s přípravkem INCIVO opravdu nutné, doporučuje se klinické monitorování včetně hodnocení EKG. Léčivé přípravky, které jsou současně s přípravkem INCIVO kontraindikovány, jsou uvedeny také v bodu 4.3.

Použití přípravku INCIVO je nutno se vyvarovat u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu nebo s rodinnou anamnézou vrozeného prodloužení QT nebo náhlého úmrtí. Je-li léčba přípravkem INCIVO v takovém případě opravdu nutná, je pacienty nutno důkladně monitorovat, včetně hodnocení EKG.

INCIVO je nutno užívat opatrně u pacientů s:

- anamnézou získaného prodloužení QT;

- klinicky relevantní bradykardií (přetrvávající srdeční frekvence < 50 tepů/min);
- anamnézou srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory;
- nutností užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, ale jejichž metabolismus není primárně závislý na CYP3A4 (např. methadon, viz bod 4.5).

Tyto pacienty je nutno důkladně monitorovat, včetně hodnocení EKG.

Před zahájením léčby přípravkem INCIVO a během ní je nutno monitorovat a v případě nutnosti upravovat poruchy elektrolytů (např. hypokalemii, hypomagnesemii a hypokalcemii).

Použití u pacientů s pokročilým stádiem onemocnění jater

Hypalbuminemie a nízký počet trombocytů byly identifikovány jako faktory závažných komplikací u onemocnění jater a také léčebných postupů založených na použití interferonu (např. dekompenzace jater, závažná bakteriální infekce). Navíc byl pozorován vysoký stupeň anémie v případě užívání přípravku INCIVO s peginterferonem a ribavirinem u pacientů s těmito charakteristikami. Přípravek INCIVO není v kombinaci s peginterferonem a ribavirinem doporučen u pacientů s počtem trombocytů < 90 000/mm³ a/nebo albuminem < 3,3 g/dl. V případě užívání přípravku INCIVO u pacientů s pokročilým stádiem onemocnění jater je doporučen přísný dohled a včasné zvládnutí nežádoucích účinků.

Laboratorní testy

V týdnech 4 a 12 a podle klinické indikace je nutno monitorovat hladiny HCV RNA (viz také pokyny pro ukončení léčby přípravkem INCIVO, bod 4.2).

Před zahájením kombinované léčby s přípravkem INCIVO je nutno u všech pacientů provést následující laboratorní vyšetření – krevní obraz s diferenciálním počtem bílých krvinek, elektrolyty, kreatinin v séru, jaterní testy, TSH, kyselina močová.

Doporučené výchozí hodnoty pro zahájení kombinované léčby s přípravkem INCIVO jsou:

- Hemoglobin: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
- Počet krevních destiček ≥ 90 000/mm³
- Absolutní počet neutrofilů ≥ 1 500/mm³
- Adekvátně kontrolovaná funkce štítné žlázy (TSH)
- Vypočítaná clearance kreatininu ≥ 30 ml/min
- Draslík ≥ 3,5 mmol/l.
- Albumin > 3,3g/dl

Hematologická vyšetření (včetně diferenciálního počtu bílých krvinek) jsou doporučena v týdnech 2, 4, 8 a 12 a poté dle klinického obrazu.

Biochemická vyšetření (elektrolyty, kreatinin v séru, kyselina močová, jaterní enzymy, bilirubin a TSH) jsou doporučeny ve stejných intervalech jako hematologická vyšetření nebo dle klinické indikace (viz bod 4.2).

Další informace, včetně požadavků na testování těhotenství, jsou uvedeny v souhrnech údajů o přípravku peginterferonu alfa a ribavirinu (viz bod 4.6).

Užívání přípravku INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Hodnocení fáze III byly provedeny s peginterferonem alfa-2a v kombinaci s přípravkem INCIVO a ribavirinem. Pro užívání přípravku INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nejsou pro již léčené pacienty k dispozici žádné údaje a pro dosud neléčené pacienty pouze omezené údaje. Dosud neléčení pacienti léčení buď peginterferonem alfa-2a/ribavirinem (n = 80) nebo peginterferonem alfa-2b/ribavirinem (n = 81) v kombinaci s přípravkem INCIVO v otevřeném hodnocení měli srovnatelné výskyty SVR. U pacientů léčených peginterferonem alfa-2b však došlo častěji k virovému průlomům (breakthrough) a méně často dosahovali kritérií pro zkrácenou celkovou dobu léčby (viz bod 5.1).

Všeobecně

INCIVO se nesmí podávat jako monoterapie a musí se předepisovat pouze v kombinaci jak s peginterferonem alfa tak i ribavirinem. Před zahájením léčby přípravkem INCIVO je nutno proto prostudovat souhrny údajů o přípravku peginterferonu alfa a ribavirinu.

K dispozici nejsou žádné klinické údaje pro opakovanou léčbu pacientů, u kterých selhala terapie založená na inhibitech HCV NS3-4A proteázy (viz bod 5.1).

Nedostatečná virologická odpověď

U pacientů, u kterých se projeví nedostatečná virologická odpověď, je nutno léčbu ukončit (viz body 4.2 a 4.4, Laboratorní testy).

Použití přípravku INCIVO v léčbě jiných HCV genotypů

Není dostatek klinických údajů podporujících léčbu pacientů s HCV genotypy jinými než genotyp 1. Proto se použití přípravku INCIVO u jiných genotypů než HCV 1 nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) nebo u pacientů na hemodialýze nebyly bezpečnost a účinnost stanoveny. Viz bod 4.4, Laboratorní vyšetření.

U pacientů s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ je nutno se řídit také souhrnem údajů o přípravku ribavirinu (viz také body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

INCIVO nebylo hodnoceno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C, skóre ≥ 10) nebo s dekompenzovaným onemocněním jater (ascites, krvácení v důsledku portální hypertenze, encefalopatie, a/nebo žloutenka jiného charakteru než Gilbertův syndrom) a u této populace se nedoporučuje.

INCIVO nebylo hodnoceno u HCV-infikovaných pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B, skóre 7 – 9). U HCV negativních pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byla pozorována snížená expozice telapreviru. Příslušná dávka přípravku INCIVO u hepatitidou C infikovaných pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena. U těchto pacientů se tedy INCIVO nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Další informace v souhrnech údajů o přípravku peginterferonu alfa a ribavirinu, které je nutno podávat společně s přípravkem INCIVO.

Pacienti po transplantaci orgánů

Přípravek INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem byl hodnocen u 74 pacientů infikovaných HCV-1, kteří po transplantaci jater bez cirhózy dostávali buď takrolimus nebo cyklosporin A. Při zahájení léčby přípravkem INCIVO je třeba dávky současně podávaného takrolimu nebo cyklosporinu A výrazně snížit, včetně prodloužení dávkovacího intervalu takrolimu pro udržení terapeutické plasmatické koncentrace imunosupresiva. Po vysazení přípravku INCIVO je třeba dávky takrolimu nebo cyklosporinu A zvýšit a dávkovací interval takrolimu zkrátit. Někteří pacienti mohou vyžadovat vyšší dávky takrolimu nebo cyklosporinu A než na počátku léčby. Tyto změny v dávkování musí být založeny na častém sledování plasmatických koncentrací takrolimu nebo cyklosporinu A v průběhu léčby přípravkem INCIVO. Informace o používání přípravku INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u dosud neléčených a již léčených pacientů infikovaných HCV-1 po transplantaci jater, kteří byli na stabilním režimu imunosupresiv takrolimu nebo cyklosporinu A, viz body 4.2, 4.5, Imunosupresiva, 4.8 a 5.1.

Pro léčbu přípravkem INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u pre nebo peri transplantovaných pacientů (transplantace jater nebo jiných orgánů) nejsou dostupné žádné údaje.

Koinfekce HCV/HIV

Interakce mezi telaprevirem a antiretrovirovými léky proti HIV jsou časté, přičemž je nutno pečlivě dodržovat doporučení uvedená v tabulce 2 v bodě 4.5.

Mezi režimy léčby HIV, které lze použít (neomezuje se na režimy níže uvedené), je nutno vzít v úvahu následující:

Atazanavir/ritonavir: tato kombinace je spojena s vysokou frekvencí hyperbilirubinemie/ikteru. V klinickém hodnocení HPC3008 (viz body 4.8 a 5.1), bylo během léčby přípravkem INCIVO u 39 %, respektive u 22 % z 59 pacientů léčených kombinací atazanavir/ritonavir, pozorováno přechodné zvýšení bilirubinu stupně 3 (2,5 až ≤ 5násobek horního limitu normálu), respektive stupně 4 (> 5násobek horního limitu normálu).

Efavirenz: při této kombinaci se dávka telapreviru musí zvýšit na 1 125 mg třikrát denně (každých 8 hodin).

Koinfekce HCV/HBV

Pro léčbu přípravkem INCIVO u pacientů infikovaných HCV/HBV nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

INCIVO se nedoporučuje k používání u dětí a dospívajících do 18 let věku, protože u této populace nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost.

Porucha štítné žlázy

Při kombinované léčbě s přípravkem INCIVO může dojít k vzestupu thyreotropního hormonu (TSH), což může ukázat na zhoršení nebo rekurenci preexistující nebo předchozí hypothyreózy nebo na nově vzniklou hypothyreózu (viz bod 4.8). Před zahájením podávání a během kombinované léčby s přípravkem INCIVO je nutno stanovit hladiny TSH a léčit tak, jak je klinicky vhodné, včetně potenciální úpravy hormonální substituční léčby u pacientů s preexistující hypothyreózou (viz bod 4.4, Laboratorní vyšetření).

Interakce s léčivými přípravky

Telaprevir je silným inhibitorem důležitého enzymu CYP3A4 metabolizujícího léčivé přípravky. Je-li telaprevir kombinován s léčivými přípravky vysoce metabolizovanými tímto enzymem, očekávají se zvýšené systémové expozice. Seznam léčivých přípravků, které jsou kontraindikovány v kombinaci s přípravkem INCIVO vzhledem k život ohrožujícím nežádoucím účinkům nebo potenciální ztrátě terapeutického účinku přípravku INCIVO, je uveden v bodě 4.3. V bodě 4.5 jsou uvedeny zjištěné nebo jiné potenciálně významné lékové interakce.

Důležité informace o některých složkách přípravku INCIVO

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,3 mg sodíku v jedné tabletě, což je nutno vzít v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové diete.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Telaprevir je částečně metabolizován v játrech CYP3A a je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Na metabolismu se podílejí i další enzymy (viz bod 5.2). Současné podání přípravku INCIVO spolu s léčivými přípravky, které indukují CYP3A a/nebo P-gp, může významně snižovat koncentrace telapreviru v plazmě. Současné podání přípravku INCIVO spolu s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A a/nebo P-gp, může zvyšovat koncentrace telapreviru v plazmě.

INCIVO je silným na čas závislým inhibitorem CYP3A4 a také významně inhibuje P-gp. Časová závislost ukazuje, že inhibice CYP3A4 může být zvýšena během prvních 2 týdnů léčby. Po ukončení léčby může být pro úplné vymizení inhibice nutný přibližně jeden týden. Podání přípravku INCIVO může zvyšovat systémovou expozici léčivým přípravkům, které jsou substráty CYP3A nebo P-gp, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Na základě výsledků hodnocení interakcí léčivo – léčivo (např. escitalopram, zolpidem, ethinylestradiol) nelze vyloučit indukci metabolických enzymů telaprevirem.

Telaprevir inhibuje transportní polypeptidy organických aniontů (OATP) OATP1B1 a OATP2B1. Současné podávání přípravku INCIVO a léčivých přípravků transportovaných těmito transportéry, jako fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, bosentan a repaglinid, je nutno provádět s opatrností (viz tabulka 2). Simvastatin je kontraindikován vzhledem k předpokládanému významnému zvýšení expozice způsobenému vícenými mechanismy.

Na základě studií *in vitro* může telaprevir potenciálně zvýšit plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, u nichž je vylučování závislé na vícelékové a toxinové extruzi (MATE)-1 a MATE2-K (viz tabulka 2).

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Kontraindikace při současném podávání (viz bod 4.3)

Přípravek INCIVO se nesmí podávat současně s léčivými látkami, jejichž clearance je vysocí závislá na CYP3A a u nichž jsou zvýšené koncentrace v plazmě spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími stavy jako je srdeční arytmie (např. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, chinidin, terfenadin), nebo periferní vasospasmus nebo ischemie (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin), nebo myopatie včetně rhabdomyolýzy (např. lovastatin, simvastatin, atorvastatin), nebo prodloužená nebo zesílená sedace nebo respirační deprese (např. kvetiapin, perorálně podaný midazolam nebo triazolam), nebo hypotenze nebo srdeční arytmie (např. alfuzosin a sildenafil) při plicní arteriální hypertenzi).

Přípravek INCIVO se nesmí podávat současně s antiarytmiky třídy Ia nebo III s výjimkou intravenózního lidokainu.

INCIVO je nutno užívat opatrně v kombinaci s antiarytmiky třídy Ic propafenonem a flekainidem, včetně příslušného klinického monitorování EKG (viz bod 4.4).

Rifampicin

Rifampicin snižuje AUC telapreviru v plazmě o přibližně 92 %. INCIVO se tedy nesmí podávat současně s rifampicinem.

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)

Koncentrace telapreviru v plazmě mohou být při současném užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) sníženy. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se tedy nesmějí s přípravkem INCIVO kombinovat.

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital

Současné podávání s induktory může vést k nižší expozici telapreviru s rizikem nižší účinnosti. Silné induktory CYP3A jako karbamazepin, fenytoin a fenobarbital jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Slabé a středně silné induktory CYP3A

Slabým a středně silným induktorům CYP3A je nutno se vyhnout zejména u pacientů, kteří dříve neodpovídali na léčbu (částeční nebo nulové odpovědi na peginterferon alfa/ribavirin), pokud neexistují speciální doporučení pro dávkování (viz tabulka 2).

Další kombinace

V tabulce 2 jsou uvedena doporučení pro dávkování vycházející z lékových interakcí přípravku INCIVO. Tato doporučení jsou založena buď na hodnocení interakcí (označeno *) nebo interakcí předpokládaných na základě významu interakce a potenciálu pro závažné nežádoucí účinky nebo ztrátu účinnosti. Většina studií interakcí léčivo - léčivo byla provedena s dávkou telapreviru 750 mg každých 8 hodin. Vzhledem k tomu, že režim 1 125 mg dvakrát denně vede k téže denní dávce s podobnou expozicí telapreviru, očekává se, že relativní lékové interakce budou podobné.

Směr šipky (↑ = zvýšení, ↓ = snížení, ↔ = beze změny) u každého farmakokinetického parametru je založen na 90 % intervalu spolehlivosti středního geometrického poměru uvnitř (↔) rozmezí 80 – 125 %, pod (↓) rozmezím 80 – 125 % nebo nad (↑) rozmezím 80 – 125 %.

Tabulka 2: INTERAKCE A DOPORUČENÍ PRO DÁVKOVÁNÍ S DALŠÍMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Vliv na koncentraci přípravku INCIVO nebo současně podaného léčivého přípravku a možný mechanismus	Klinický komentář
ANALGETIKA		
alfentanil fentanyl	↑ alfentanil ↑ fentanyl	Při současném podání telapreviru s alfentanilem nebo fentanylem, včetně perorálních, bukalních, nosních a transdermálních nebo transmukosálních forem fentanylu s prodlouženým uvolňováním, se zejména na počátku léčby doporučuje důkladné monitorování terapeutických i nežádoucích účinků (včetně respirační deprese). Může být nutná úprava dávky fentanylu nebo alfentanilu. Nejvýznamnější účinky se očekávají u perorálních, nosních a bukalních/sublingválních forem fentanylu.
ANTIARYTMIKA		
lidokain (intravenózní)	↑ lidokain inhibice CYP3A	Při podávání intravenózního lidokainu k léčbě akutní ventrikulární arytmie je třeba opatrnost a doporučuje se klinické monitorování.
digoxin*	↑ digoxin AUC 1,85 (1,7) – 2,00) C _{max} 1,50 (1,36) – 1,65) účinek na P-gp transport ve střevě	Na úvod je třeba předepsat nejnižší dávku digoxinu. Je třeba monitorovat hladinu digoxinu v séru a použít ji pro titraci dávky digoxinu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku.
ANTIBIOTIKA		
klarithromycin erythromycin telithromycin troleandomycin	↑ telaprevir ↑ antibiotikum inhibice CYP3A	Při současném podávání s přípravkem INCIVO je třeba opatrnost a doporučuje se klinické monitorování. U klarithromycinu a erytromycinu byly hlášeny prodloužení QT intervalu a Torsade de Pointes. S telithromycinem bylo hlášeno prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4).
ANTIKOAGULANCIA		
warfarin	↑ nebo ↓ warfarin modulace metabolických enzymů	Při současném podávání s telaprevirem se doporučuje monitorovat INR.
dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprevir účinek na P-gp transport ve střevě	Je nutná opatrnost, doporučuje se laboratorní a klinické monitorování.

ANTIEPILEPTIKA		
karbamazepin*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepin AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) indukce CYP3A karbamazepinem a inhibice CYP3A telaprevirem	Současné podávání s karbamazepinem je kontraindikováno.
fenytoin*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenytoin AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) indukce CYP3A fenytoinem a inhibice CYP3A telaprevirem	Současné podávání s fenytoinem je kontraindikováno.
fenobarbital*	↓ telaprevir ↑ nebo ↓ fenobarbital indukce CYP3A fenobarbitalem a inhibice CYP3A telaprevirem	Současné podávání s fenobarbitalem je kontraindikováno.
ANTIDEPRESIVA		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60 – 0,70) C _{max} 0,70 (0,65 – 0,76) C _{min} 0,58 (0,52 – 0,64) mechanismus není znám	Klinický význam není znám. Při kombinaci s telaprevirem může být nutno zvýšit dávky.
trazodon	↑ trazodon inhibice CYP3A	Současné podávání může vést k nežádoucím účinkům jako nauzea, závrať, hypotenze a synkopa. Užívá-li se trazodon s telaprevirem, je třeba postupovat opatrně a zvážit podání nižší dávky trazodonu.
ANTIDIABETIKA		
metformin	↑ metformin inhibice MATE-1 a MATE2-K	U pacientů léčených metforminem, kteří začínají nebo ukončují léčbu přípravkem INCIVO, je doporučeno pečlivě sledovat účinnost a bezpečnost metforminu. Může být nutná úprava dávkování metforminu.
ANTIEMETIKA		
domperidon	↑ domperidon inhibice CYP3A	Současného podávání přípravku INCIVO s domperidonom je třeba se vyvarovat (viz bod 4.4).

ANTIMYKOTIKA		
ketokonazol* itrakonazol posakonazol vorikonazol	↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93 – 2,61) C_{max} 1,75 (1,51 – 2,03) ↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35 – 1,58) C_{max} 1,23 (1,14 – 1,33) ↑ telaprevir (s ketokonazolem 400 mg) AUC 1,62 (1,45 – 1,81) C_{max} 1,24 (1,10 – 1,41) ↑ itraconazol ↑ posakonazol ↑ nebo ↓ vorikonazol Inhibice CYP3A. Vzhledem k zapojení různých enzymů do metabolismu vorikonazolu je těžké předpovědět interakci s telaprevirem.	Je-li nutné současné podávání, nedoporučují se vysoké dávky itraconazolu (> 200 mg/den) nebo ketokonazolu (> 200 mg/den). U itraconazolu, posakonazolu a vorikonazolu je nutná opatrnost a doporučuje se klinické monitorování. U vorikonazolu a posakonazolu byly hlášeny prodloužení QT intervalu a Torsade de Pointes. U ketokonazolu bylo hlášeno prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4). Pacientům léčeným telaprevirem by se vorikonazol neměl podávat, pokud to nezdůvodní posouzení poměrů prospěch/riziko.
ANTIURATIKA		
kolchicin	↑ kolchicin inhibice CYP3A	Pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater se INCIVO nesmí podávat vzhledem k riziku kolchicinové toxicity. U pacientů s normální funkcí ledvin a jater se doporučuje přerušení léčby kolchicinem nebo pouze omezená léčba, při které se použijí snížené dávky kolchicinu.
ANTITUBERKULOTIKA		
rifabutin	↓ telaprevir ↑ rifabutin indukce CYP3A rifabutinem, inhibice CYP3A telaprevirem	Telaprevir může být vzhledem ke sníženým koncentracím méně účinný. Současné podávání rifabutinu a telapreviru se nedoporučuje.
rifampicin*	↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07 – 0,11) C_{max} 0,14 (0,11 – 0,18) ↑ rifampicin indukce CYP3A rifampicinem, inhibice CYP3A telaprevirem	Současné podávání rifampicinu a telapreviru je kontraindikováno.
ANTIPSYCHOTIKA		
kvetiapin	Protože telaprevir inhibuje CYP3 A, očekává se zvýšení koncentrace kvetiapinu.	Souběžné podávání přípravku INCIVO a kvetiapinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu může vést ke komatu.
BENZODIAZEPINY		
alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23 – 1,49) C_{max} 0,97 (0,92 – 1,03)	Klinický význam není znám.

parenterálně podaný midazolam*	↑ midazolam (intravenózní) AUC 3,40 (3,04 – 3,79) C _{max} 1,02 (0,80 – 1,31)	Současné podávání je možné pouze v prostředí, které zaručí klinické monitorování a příslušnou lékařskou péči v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace.
perorální midazolam*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75 – 10,35) C _{max} 2,86 (2,52 – 3,25)	Je třeba zvážit snížení dávky u parenterálně podaného midazolamu, zejména při podání více než jedné dávky.
perorální triazolam	↑ triazolam inhibice CYP3A	Současné podávání perorálního midazolamu nebo triazolamu a teplapreviru je kontraindikováno.
zolpidem (nebenzodiazepinové sedativum)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45 – 0,64) C _{max} 0,58 (0,52 – 0,66) mechanismus není znám	Klinický význam není znám. K udržení účinnosti může být nutná zvýšená dávka zolpidemu.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
amlodipin*	↑ amlodipin AUC 2,79 (2,58 – 3,01) C _{max} 1,27 (1,21 – 1,33) inhibice CYP3A	Je třeba opatrnosti a je nutno zvážit snížení dávky amlodipinu. Doporučuje se klinické monitorování.
diltiazem felodipin nikardipin nifedipin nisoldipin verapamil	↑ blokátory kalciových kanálů inhibice CYP3A a/nebo účinek na P-gp transport ve střevě	Je nutná opatrnost a doporučuje se klinické monitorování pacientů.
ANTAGONISTÉ CCR5		
maravirok*	↑ AUC ₁₂ maraviroku 9,49 (7,94-11,34) C _{max} maraviroku 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ maraviroku 10,17 (8,75-11,85) Současné podání maraviroku nemá pravděpodobně vliv na koncentrace telapreviru (dle historických údajů a způsobu eliminace telapreviru)	Dávkování maraviroku je 150 mg dvakrát denně, pokud je současně podáván s telaprevirem.
KORTIKOSTEROIDY		
Systémový dexamethason	↓ telaprevir indukce CYP3A	Současné užívání může vést ke ztrátě terapeutického účinku telapreviru. Tuto kombinaci je tedy nutno užívat s opatrností nebo zvážit jinou alternativu.
Inhalace/nosní flutikason budesonid	↑ flutikason ↑ budesonid inhibice CYP3A	Současné podávání flutikasonu nebo budesonidu a telapreviru se nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží riziko systémových nežádoucích účinků steroidů.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÝCH RECEPTŮ		
Bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir indukce CYP3A bosentanem, inhibice CYP3A a transportních polypeptidů organických aniontů (OATP) telaprevirem	Je nutná opatrnost a doporučuje se klinické monitorování.

HIV-ANTIVIROVÉ PŘÍPRAVKY: INHIBITORY HIV-PROTEÁZY (PI)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76 – 0,85) C_{max} 0,79 (0,74 – 0,84) C_{min} 0,85 (0,75 – 0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97 – 1,43) C_{max} 0,85 (0,73 – 0,98) C_{min} 1,85 (1,40 – 2,44) inhibice CYP3A telaprevirem	U této kombinace je častá hyperbilirubinemie. Doporučuje se klinické a laboratorní monitorování hyperbilirubinemie (viz body 4.4 a 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61 – 0,69) C_{max} 0,64 (0,61 – 0,67) C_{min} 0,68 (0,63 – 0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57 – 0,63) C_{max} 0,60 (0,56 – 0,64) C_{min} 0,58 (0,52 – 0,63) mechanismus není znám	Současné podávání kombinace darunavir/ritonavir a telapreviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63 – 0,72) C_{max} 0,67 (0,63 – 0,71) C_{min} 0,70 (0,64 – 0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49 – 0,58) C_{max} 0,65 (0,59 – 0,70) C_{min} 0,44 (0,40 – 0,50) mechanismus není znám	Současné podávání kombinace fosamprenavir/ritonavir a telapreviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41 – 0,52) C_{max} 0,47 (0,41 – 0,52) C_{min} 0,48 (0,40 – 0,56) ↔ lopinavir AUC 1,06 (0,96 – 1,17) C_{max} 0,96 (0,87 – 1,05) C_{min} 1,14 (0,96 – 1,36) mechanismus není znám	Současné podávání kombinace lopinavir/ritonavir a telapreviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).
HIV-ANTIVIROVÉ PŘÍPRAVKY: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
efavirenz*	↓ telaprevir 1 125 mg každých 8 hodin (odpovídá 750 mg každých 8 hodin) AUC 0,82 (0,73 – 0,92) C_{max} 0,86 (0,76 – 0,97) C_{min} 0,75 (0,66 – 0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1 125 mg každých 8 hodin) AUC 0,82 (0,74 – 0,90) C_{max} 0,76 (0,68 – 0,85) C_{min} 0,90 (0,81 – 1,01) indukce CYP3A efavirenzem	Při společném podání se užije telaprevir 1 125 mg každých 8 hodin (viz bod 4.4).

tenofovir-disoproxyl-fumarát*	↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94 – 1,07) C _{max} 1,01 (0,96 – 1,05) C _{min} 1,03 (0,93 – 1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22 – 1,39) C _{max} 1,30 (1,16 – 1,45) C _{min} 1,41 (1,29 – 1,54) účinek na P-gp transport ve střevě	Je nutné zvýšené klinické a laboratorní monitorování (viz bod 4.4).
abakavir zidovudin	Nebylo studováno.	Účinek telapreviru na UDP-glukuronyltransferázu nelze vyloučit a může ovlivnit koncentrace abakaviru nebo zidovudinu v plazmě.
etravirin*	↓ telaprevir 750 mg každých 8 hodin AUC 0,84 (0,71 – 0,98) C _{max} 0,90 (0,79 – 1,02) C _{min} 0,75 (0,61 – 0,92) ↔ etravirin (+ TVR 750 mg každých 8 hodin) AUC 0,94 (0,85 – 1,04) C _{max} 0,93 (0,84 – 1,03) C _{min} 0,97 (0,86 – 1,10)	Při současném podávání není nutná úprava dávky.
rilpivirin*	↓ telaprevir 750 mg každých 8 hodin AUC 0,95 (0,76 – 1,18) C _{max} 0,97 (0,79 – 1,21) C _{min} 0,89 (0,67 – 1,18) ↑ rilpivirin (+ TVR 750 mg každých 8 hodin) AUC 1,78 (1,44 – 2,20) C _{max} 1,49 (1,20 – 1,84) C _{min} 1,93 (1,55 – 2,41)	Při současném podávání není nutná úprava dávky.
INHIBITORY INTEGRÁZY		
raltegravir*	↔ telaprevir AUC 1,07 (1,00 – 1,15) C _{max} 1,07 (0,98 – 1,16) C _{min} 1,14 (1,04 – 1,26) ↑ raltegravir AUC 1,31 (1,03 – 1,67) C _{max} 1,26 (0,97 – 1,62) C _{min} 1,78 (1,26 – 2,53)	Při současném podávání není nutná úprava dávky.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
atorvastatin*	↑ atorvastatin AUC 7,88 (6,82 – 9,07) C _{max} 10,6 (8,74 – 12,85) inhibice CYP3A a OATP telaprevirem	Současné podávání atorvastatinu a telapreviru je kontraindikováno (viz bod 4.3).
fluvastatin pravastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statin inhibice CYP3A a OATP telaprevirem	Je nutná opatrnost a doporučuje se klinické monitorování. Spolu s přípravkem INCIVO kontraindikované inhibitory HMG-CoA reductázy viz bod 4.3.

HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE/ESTROGEN		
ethinylestradiol* norethisteron*	↓ ethinylestradiol AUC 0,72 (0,69 – 0,75) C _{max} 0,74 (0,68 – 0,80) C _{min} 0,67 (0,63 – 0,71) ↔ norethisteron AUC 0,89 (0,86 – 0,93) C _{max} 0,85 (0,81 – 0,89) C _{min} 0,94 (0,87 – 1,00) mechanismus není znám	Je-li hormonální antikoncepce podávána spolu s telaprevirem, je nutno užít ještě další nehormonální metody antikoncepce. Pacientky užívající estrogény v rámci hormonální substituční léčby je nutno klinicky monitorovat na příznaky estrogenové deficeience. Viz body 4.4 a 4.6.
IMUNOSUPRESIVA		
cyklosporin* takrolimus* sirolimus	↑ cyklosporin AUC 4,64 (3,90 – 5,51) C _{max} 1,32 (1,08 – 1,60) ↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9 – 93,4)** C _{max} 9,35 (6,73 – 13,0)** ↑ sirolimus ↑ telaprevir ** počítáno na základě údajů se sníženou dávkou inhibice CYP3A inhibice transportních bílkovin	Je nutné výrazné snížení dávky imunosupresiva s prodloužením intervalu dávkování nebo bez něj. Při současném podávání s telaprevirem se doporučuje důsledné monitorování hladin imunosupresiva a funkce ledvin a nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou. Takrolimus může prodlužovat QT interval (viz bod 4.4).
INHALAČNÍ BETAMIMETKA		
salmeterol	↑ salmeterol inhibice CYP2A	Současné podávání salmeterolu a telapreviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených se salmeterolem včetně prodloužení QT, palpitací a sinusové tachykardii (viz bod 4.4).
SEKRETAGOGA INSULINU		
repaglinid	↑ repaglinid inhibice OATP telaprevirem	Je nutná opatrnost a doporučuje se klinické monitorování.
OPIOIDNÍ ANALGETIKA		
methadon*	↓ R-methadon AUC 0,71 (0,66 – 0,76) C _{max} 0,71 (0,66 – 0,76) C _{min} 0,69 (0,64 – 0,75) Žádný účinek na koncentraci nevázaného R-methadonu. Vytěsnění methadonu z vazby na bílkoviny v plazmě.	Při zahájení podávání telapreviru není nutná úprava dávky methadonu. Doporučuje se však klinické monitorování, protože u některých pacientů může být nutno během udržovací terapie upravit dávku methadonu. U methadonu byly hlášeny prodloužení QT intervalu a Torsade de Pointes (viz bod 4.4). Na počátku léčby a pravidelně i během léčby telaprevirem je nutno monitorovat EKG.
buprenorfin*	↔ buprenorfin AUC 0,96 (0,84 – 1,10) C _{max} 0,80 (0,69 – 0,93) C _{min} 1,06 (0,87 – 1,30)	Při současném podávání s telaprevirem není nutná úprava dávky buprenorfinu.

INHIBITORY PDE-5		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ inhibitory PDE-5 inhibice CYP3A	Současné podávání sildenafilu nebo vardenafilu a telapreviru se nedoporučuje. Tadalafil v léčbě erektilní dysfunkce lze užívat s opatrností v jednotlivé dávce nepřesahující 10 mg za 72 hodin a se zvýšeným monitorováním s tadalafillem spojených nežádoucích účinků. Současné podávání sildenafilu nebo tadalafilu a telapreviru v léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91 – 1,05) C _{max} 0,95 (0,86 – 1,06)	Inhibitory protonové pumpy lze užívat bez úpravy dávkování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku INCIVO těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku INCIVO se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že přípravek INCIVO je nutno užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, jsou pro kombinovanou léčbu aplikovatelné kontraindikace a upozornění pro tyto léčivé přípravky.

Kvůli kombinované léčbě s peginterferonem alfa a ribavirinem musejí pacientky ve fertilním věku a jejich partneři a také pacienti – muži a jejich partnerky během léčby přípravkem INCIVO užívat 2 účinné antikoncepční metody. Po ukončení léčby přípravkem INCIVO je nutno pro antikoncepční doporučení sledovat souhrn údajů o přípravku pro ribavirin a pokyny níže.

Během podávání přípravku INCIVO a až do dvou měsíců po ukončení jeho podávání lze pokračovat v hormonální antikoncepci, ta ale nemusí být spolehlivá (viz bod 4.5). Během tohoto období musejí proto pacientky ve fertilním věku užívat dvě účinné nehormonální metody antikoncepce. Dva měsíce po ukončení léčby přípravkem INCIVO je hormonální antikoncepce opět vhodná jako jedna ze dvou požadovaných účinných metod kontroly početí.

Další informace jsou uvedeny v souhrnech údajů o přípravku pro ribavirin a peginterferon alfa.

Kojení

Telaprevir a jeho hlavní metabolit jsou vylučovány do mléka potkanů (viz bod 5.3). Není známo, zda je telaprevir vylučován do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálu možnosti nežádoucích účinků u kojených dětí kvůli kombinované léčbě přípravkem INCIVO s peginterferonem alfa a ribavirinem musí být kojení ukončeno před zahájením léčby. Viz také souhrn údajů o přípravku ribavirinu.

Fertilita

Ve studiích na potkanech neměl telaprevir vliv na plodnost nebo reprodukční schopnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

INCIVO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku INCIVO na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých

pacientů užívajících INCIVO byly hlášeny synkopa a retinopatie, což je nutno vzít v úvahu při posouzení schopnosti pacienta řídit a obsluhovat stroje. Další informace jsou uvedeny v souhrnech údajů o přípravku peginterferonu alfa a ribavirinu.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku INCIVO je založen na údajích z klinických hodnocení fází II a III (jak kontrolovaných tak i nekontrolovaných), kterých se účastnilo 3 441 pacientů léčených přípravkem INCIVO v kombinované terapii a ze spontánních hlášení po uvedení na trh.

INCIVO je nutno podávat s peginterferonem alfa a ribavirinem. S nimi spojené nežádoucí účinky jsou uvedeny v jejich souhrnech údajů o přípravku.

Četnost nežádoucích účinků alespoň střední intenzity ($\geq$ stupeň 2) byla vyšší ve skupině s přípravkem INCIVO než ve skupině s placebem.

Během fáze léčby s přípravkem INCIVO/placebem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky stupně závažnosti alespoň 2 ve skupině s přípravkem INCIVO (s incidencí $\geq 5,0\%$) anemie, vyrážka, pruritus, nauzea a průjem.

Během fáze léčby s přípravkem INCIVO/placebem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky stupně alespoň 3 ve skupině s přípravkem INCIVO (s incidencí $\geq 1,0\%$) anemie, vyrážka, trombocytopenie, lymfopenie, pruritus a nauzea.

Tabelovaný přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky přípravku INCIVO jsou uvedeny v tabulce 3.

Nežádoucí účinky seřazené dle tříd orgánových systémů jsou uvedeny s následujícími frekvencemi: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky přípravku INCIVO (užívaného v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem) u pacientů s HCV infekcí v klinických hodnoceních^a a po uvedení na trh		
Třída orgánových systémů	Skupiny četnosti	Nežádoucí účinek kombinované léčby přípravkem INCIVO, peginterferonem alfa a ribavirinem
Infekce a infestace	časté	kandidóza úst
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi časté	anemie
	časté	trombocytopenie ^b , lymfopenie ^b
Endokrinní poruchy	časté	hypothyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	časté	hyperurikemie ^b , hypokalemie ^b
	méně časté	dna
Poruchy nervového systému	časté	dysgeuzie, synkopa
Poruchy oka	méně časté	retinopatie
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	nauzea, průjem, zvracení, hemoroidy, proktalgie
	časté	svědění konečníku, krvácení z konečníku, anální fisura
	méně časté	proktitida, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	časté	hyperbilirubinemie ^b
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi časté	pruritus, vyrážka
	časté	ekzém, otok obličeje, exfoliativní vyrážka

	méně časté	léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kopřivka
	vzácné	SJS, TEN, erythema multiforme
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	zvýšení kreatininu v krvi ^b , prerenální azotemie s nebo bez akutního selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	periferní otok, abnormální chuť přípravku

^a placebem kontrolovaná hodnocení fáze II a fáze III (souhrnné údaje) zahrnovala 1 346 pacientů nakažených HCV

^b četnost výskytu je založena na četnosti hlášení nežádoucích účinků (dále viz *Laboratorní abnormality* níže)

V analýze dalšího hodnocení, hodnocení C211, byl bezpečnostní profil u kombinované léčby s přípravkem INCIVO v dávce 1 125 mg dvakrát denně podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů léčených kombinovanou léčbou s přípravkem INCIVO v dávce 750 mg každých 8 hodin. Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

Laboratorní abnormality

Vybrané laboratorní abnormality alespoň střední intenzity ($\geq$ stupeň 2), které představovaly zhoršení oproti výchozímu stavu a byly považovány za nežádoucí účinky pozorované u pacientů s HCV infekcí léčených přípravkem INCIVO v kombinované terapii podle souhrnných údajů z placebem kontrolovaných hodnocení fází II a III jsou uvedeny v tabulce níže:

Tabulka 4: Vybrané laboratorní abnormality (DAIDS^a stupeň ≥ 2), které představovaly zhoršení oproti výchozímu stavu a byly považovány za nežádoucí účinky pozorované u pacientů s HCV infekcí léčených přípravkem INCIVO v kombinované terapii podle souhrnných údajů z placebem kontrolovaných hodnocení fází II a III				
		Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Zvýšení^b				
	kyselina močová	17,2 % (10,1 – 12,0 mg/dl)	4,6 % (12,1 – 15,0 mg/dl)	1,1 % ($> 15,0$ mg/dl)
	bilirubin	13,6 % (1,6 – 2,5 x ULN)	3,6 % (2,6 – 5,0 x ULN)	0,3 % ($> 5,0$ x ULN)
	celkový cholesterol	15,4 % (6,20 – 7,77 mmol/l 240 – 300 mg/dl)	2,0 % ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	LDL	6,9 % (4,13 – 4,90 mmol/l 160 – 190 mg/dl)	2,5 % ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	kreatinin	0,9 % (1,4 – 1,8 x ULN)	0,2 % (1,9 – 3,4 x ULN)	0 % ($> 3,4$ x ULN)
Snížení^b				
	hemoglobin	27,0 % (9,0 – 9,9 g/dl nebo jakékoli snížení 3,5 – 4,4 g/dl)	51,1 % (7,0 – 8,9 g/dl nebo jakékoli snížení $\geq 4,5$ g/dl)	1,1 % ($< 7,0$ g/dl)
	počet krevních destiček	24,4 % (50 000 – 99 999/mm ³)	2,8 % (25 000 – 49 999/mm ³)	0,2 % ($< 25 000$ /mm ³)
	celkový počet lymfocytů	13,1 % (500 – 599/mm ³)	11,8 % (350 – 499/mm ³)	4,8 % (< 350 /mm ³)
	draslík	1,6 % (2,5 – 2,9 mEq/l)	0 % (2,0 – 2,4 mEq/l)	0 % ($< 2,0$ mEq/l)

NA = není aplikovatelné

^a The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events (DAIDS, verze 1.0, prosinec 2004) bylo užito v celkovém hodnocení laboratorních výsledků.

^b Výskyt byl vypočítán podle počtu pacientů pro každý parametr.

Většina laboratorních hodnot se vrátila na hladiny pozorované u peginterferonu alfa a ribavirinu v týdnu 24, s výjimkou počtu krevních destiček, který zůstal na nižších hodnotách než u peginterferonu alfa a ribavirinu až do týdnu 48 (viz bod 4.4).

Během kombinované léčby s přípravkem INCIVO, peginterferonem alfa a ribavirinem docházelo velmi často ke zvýšení hladiny kyseliny močové v séru. Po ukončení léčby přípravkem INCIVO se hladiny kyseliny močové většinou snížily během následujících 8 týdnů a byly srovnatelné s hladinami pozorovanými u pacientů dostávajících pouze peginterferon alfa a ribavirin.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

Při kombinované léčbě s přípravkem INCIVO byly hlášeny závažné potenciálně život ohrožující a fatální kožní reakce včetně DRESS, SJS a TEN (viz bod 4.4). V placebem kontrolovaných hodnoceních fází II a III se celková četnost a závažnost vyrážky při podání přípravku INCIVO s peginterferonem alfa a ribavirinem zvýšila. Během léčby přípravkem INCIVO byly případy vyrážky (všechny stupně) hlášeny u 55 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO, a u 33 % pacientů, kteří dostávali peginterferon alfa a ribavirin.

Více než 90 % případů vyrážky bylo slabé nebo střední závažnosti. Vyrážka hlášená během kombinované léčby s přípravkem INCIVO byla posuzována jako typická svědivá ekzematózní vyrážka, která zahrnovala méně než 30 % tělesného povrchu. Polovina případů vyrážky nastala během 4 počátečních týdnů, vyrážka se však může objevit kdykoli během kombinované léčby s přípravkem INCIVO. U mírné a středně závažné vyrážky není nutné ukončení léčby přípravkem INCIVO.

Doporučení pro monitorování vyrážky a ukončení podávání přípravku INCIVO, ribavirinu a peginterferonu alfa jsou uvedena v bodu 4.4. Pacienti s mírnou až středně závažnou vyrážkou je nutno monitorovat na známky progresu; progres však nebyla častá (méně než 10 %). V klinických hodnoceních se většině pacientů podávajících antihistaminika a lokální kortikoidy. Po ukončení podávání přípravku INCIVO nebo po přerušení léčby došlo ke zlepšení vyrážky; k vymizení vyrážky však může dojít až po několika týdnech.

Anemie

V placebem kontrolovaných hodnoceních fází II a III byla anemie (všech stupňů) hlášena u 32,1 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO, a u 14,8 %, kteří dostávali peginterferon alfa a ribavirin. Pro zvládnutí anemie se užilo snížení dávek ribavirinu. Z pacientů léčených kombinovanou léčbou s přípravkem INCIVO vyžadovalo snížení dávek ribavirinu 21,6 %, zatímco z pacientů dostávajících pouze peginterferon alfa a ribavirin to bylo 9,4 %. Látky stimulující erytropoézu (ESA) většinou nebyly povoleny a v hodnoceních fází II a III byly použity pouze u 1 % pacientů. V placebem kontrolovaných hodnoceních fází II a III byly transfuze hlášeny během fáze léčby přípravkem INCIVO/placebem u 2,5 % pacientů dostávajících INCIVO v kombinované léčbě a u 0,7 % pacientů dostávajících pouze peginterferon alfa a ribavirin. Podíly transfuzí během celé doby hodnocení byly 4,6 %, resp. 1,6 %. V placebem kontrolovaných hodnoceních fází II a III ukončilo léčbu pouze přípravkem INCIVO kvůli anemii 1,9 %, 0,9 % pacientů ukončilo kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO, zatímco z pacientů dostávajících peginterferon alfa a ribavirin, ukončilo léčbu 0,5 % pacientů (viz bod 4.4).

Anorektální subjektivní a objektivní příznaky

V klinických hodnoceních byla většina těchto účinků (např. hemoroidy, anorektální diskomfort, anální pruritus a pálení konečníku) slabé nebo střední intenzity, velmi málo z nich vedlo k ukončení léčby a po dokončení podávání přípravku INCIVO došlo k jejich zahojení.

Pacienti současně nakažení HIV-1

Celkový bezpečnostní profil přípravku INCIVO u pacientů infikovaných současně HCV/HIV-1 (buď bez antiretrovirové léčby nebo s antiretrovirovou léčbou) byl podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů nakažených pouze HCV, s výjimkou pacientů léčených atazanavirem/ritonavirem, u kterých se často během 2. týdne vyskytl přechodný vzestup hladin nepřímého bilirubinu (včetně stupně 3 až 4), který se do 12. týdne vrátil téměř k normálu (viz bod 4.4).

Pacienti po transplantaci jater bez cirhózy

Celkový bezpečnostní profil přípravku INCIVO při léčbě dosud neléčených a již léčených pacientů infikovaných HCV-1 po transplantaci jater, kteří byli na stabilním režimu imunosupresiv takrolimu nebo cyklosporinu A, byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu přípravku INCIVO u pacientů, kterým játra transplantována nebyla, i když častěji byla během fáze léčby přípravkem INCIVO hlášena anémie (55,4 % versus 32,1 % v souhrnném hodnocení bezpečnosti ve fázi II až III). Ke zvládnutí anémie se při zahájení léčby přípravkem INCIVO použila nižší zahajovací dávka ribavirinu (600 mg/den); během celé léčebné fáze byla dávka ribavirinu dále snížena u 36,5 % pacientů, 11,9 % dostávalo látky stimulující erytropoézu a 21,6 % dostávalo krevní transfuze (viz body 4.4 a 4.5, Imunosupresiva).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku INCIVO u dětí ve věku < 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka přípravku INCIVO podávaná zdravým dobrovolníkům je 1 875 mg každých 8 hodin po dobu 4 dnů. V tomto hodnocení při dávkování 1 875 mg každých 8 hodin byly hlášeny následující obvyklé nežádoucí účinky častěji než při dávkování 750 mg každých 8 hodin: nauzea, bolest hlavy, průjem, snížení chuti k jídlu, dysgeuzie a zvracení.

Na předávkování telaprevirem není dostupné specifické antidotum. Léčba předávkování přípravkem INCIVO zahrnuje celková podpůrná opatření včetně monitorování vitálních známek a sledování klinického stavu pacienta. Je-li to indikováno, může být neabsorbovaná léčivá látka odstraněna vyvoláním zvracení nebo vyplachem žaludku. Výplach žaludku se provede pouze, pokud to lze stihnout do jedné hodiny po požití. K odstranění neabsorbované léčivé látky lze použít také aktivní uhlí.

Není známo, zda je telaprevir odstranitelný dialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo účinkující antivirotikum, ATC kód: J05AE11.

Mechanismus účinku

Telaprevir je inhibitor HCV NS3•4A serinové protézy, která je důležitá pro virovou replikaci.

Studie *in vitro*

Účinek telapreviru proti HCV

Při analýze replikonu HCV subtypu 1b byla IC_{50} telapreviru proti divokému typu HCV 0,354 μ M podobně jako u infekčního viru subtypu 1a, kde IC_{50} byla 0,28 μ M.

Rezistence

Variety HCV spojené s virologickým selháním při léčbě nebo s relapsem byly hodnoceny místně vedenou mutagenézí při analýze replikonu. Varianty V36A/M, T54A/S, R155K/T a A156S vykazovaly *in vitro* nižší hladiny rezistence k telapreviru (3 až 25násobné zvýšení IC_{50} telapreviru); varianty A156V/T a V36M+R155K vykazovaly *in vitro* vyšší hladiny rezistence k telapreviru (> 25násobné zvýšení IC_{50} telapreviru). Varianty replikonu získané ze sekvencí odvozených od pacientů vykazovaly podobné výsledky.

In vitro replikační kapacita variant rezistentních k telapreviru byla nižší než u divokých typů viru.

Zkřížená rezistence

Variety rezistentní k telapreviru byly testovány na zkříženou rezistenci k reprezentativním inhibitorům proteázy v systému replikonů HCV. Replikony s jednou substitucí na pozici 155 nebo 156 a dvojité varianty se substitucí na reziduech 36 a 155 vykazovaly zkříženou rezistenci ke všem testovaným inhibitorům proteázy v širokém rozsahu citlivostí. Všechny studované varianty rezistentní k telapreviru zůstaly plně citlivé k interferonu alfa, ribavirinu a reprezentativním HCV nukleosidovým a nenukleosidovým inhibitorům polymerázy v systému replikonů. K dispozici nejsou žádné klinické údaje týkající se nového zahájení léčby u pacientů, u kterých selhala léčba založená na HCV NS3-4A inhibitech proteázy jako je telaprevir, ani neexistují údaje o opakovaných cyklech léčby telaprevirem.

Klinická virologická hodnocení

V hodnoceních fází II a III s telaprevirem se pacienti dříve neléčení nebo pacienti, u nichž selhala předchozí léčba, s predominantně rezistentními variantami k telapreviru na počátku (V36M, T54A a R155K < 1 % a T54S 2,7 %) vyskytovali zřídka. Predominantní rezistence k telapreviru na počátku nevylučuje úspěšnou léčbu telaprevirem, než interferonem alfa a ribavirinem. Vliv predominantně rezistentních variant k telapreviru na počátku je pravděpodobně větší u pacientů se špatnou odpovědí na interferon, např. u pacientů nereagujících na předchozí léčbu.

Ve fázi III klinického hodnocení s T12-PR režimem došlo u 215 z 1 169 pacientů k virologickému selhání během léčby ($n = 125$) nebo k relapsu ($n = 90$). Na základě populačních sekvenčních analýz HCV u těchto 215 pacientů byl výskyt HCV variant rezistentních k telapreviru detekován u 105 (84 %) virologických selhání a u 55 (61 %) pacientů s relapsem; divoký typ viru byl detekován u 15 (12 %) virologických selhání a u 24 (27 %) pacientů s relapsem. HCV sekvenční údaje nebyly dostupné pro 16 (7 %) pacientů. Sekvenční analýzy variant rezistentních k telapreviru identifikovaly substituce na 4 pozicích v oblasti NS3-4A proteázy, což odpovídá mechanismu účinku telapreviru (V36A/M, T54A/S, R155K/T a A156S/T/V). Ve fázi III hodnocení C211 nebyl rozdíl v typu objevujících se variant mezi pacienty léčenými 1 125 mg telapreviru dvakrát denně a pacienty léčenými 750 mg telapreviru každých 8 hodin. V době selhání měly varianty rezistentní k telapreviru podobné podíly pacientů v obou léčebných skupinách. Virologické selhání během léčby telaprevirem bylo spojeno především s vysoce rezistentními variantami a relaps byl zejména spojen s nízkorezistentními variantami nebo viry divokého typu.

Pacienti s 1a genotypem HCV mají především jednotlivé nebo kombinované varianty V36M a R155K, zatímco pacienti s 1b genotypem HCV mají především varianty V36A, T54A/S a A156S/T/V. Tento rozdíl je pravděpodobně způsoben vyšší genetickou bariérou substituce pro V36M a R155K u genotypu 1b oproti genotypu 1a. U pacientů léčených telaprevirem bylo virologické selhání během léčby častější u genotypu 1a než u genotypu 1b a bylo také častější u dříve neodpovídající populace než u dalších populací (dosud neléčení, dříve relabující, dříve částečně reagující; viz bod 5.1 Klinická zkušenost, Účinnost u dříve léčených dospělých).

Profil rezistence pozorovaný v hodnocení HPC3008 u pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1 byl podobný profilu rezistence u pacientů infikovaných pouze HCV.

Profil rezistence pozorovaný v hodnocení HPC3006 při léčbě dosud neléčených a již léčených pacientů infikovaných HCV-1 po transplantaci jater, kteří byli na stabilním režimu imunosupresiv takrolimu nebo cyklosporinu A, byl podobný profilu rezistence u pacientů infikovaných HCV bez transplantace jater.

Analýza následného sledování hodnocení u pacientů léčených přípravkem INCIVO, kteří nedosáhli SVR, ukázala, že po ukončení léčby telaprevirem se během času populace divokého viru zvyšovala a populace variant rezistentních k telapreviru se stala nedetekovatelnou. Z celkem 255 dosud neléčených a dříve léčených pacientů z hodnocení fáze III 108, 111 a C216, u kterých se během léčby objevily varianty rezistentní k telapreviru, nebyly u 152 pacientů (60 %) populačním sekvencováním detekovány rezistentní varianty (medián následného sledování 10 měsíců). Z 393 rezistentních variant detekovaných u 255 pacientů nebylo již detekováno 68 % z NS3-36, 84 % z NS3-54, 59 % z NS3-155, 86 % z NS3-156 a 52 % z NS3-36M+NS3-155K varianty.

V hodnocení následného sledování nebyly z 98 dosud neléčených pacientů a pacientů, u kterých léčba dříve selhala a kteří byli v hodnocení fáze II nebo fáze III léčeni režimem s přípravkem INCIVO a nedosáhli SVR, varianty rezistentní k telapreviru již detekovány u 85 % (83/98) pacientů (medián doby sledování 27,5 měsíce). Klonální sekvenční analýza u podskupiny pacientů, kteří měli divoký typ HCV při populačním sekvencování (n = 20), která porovnávala frekvenci rezistentních variant před zahájením léčby telaprevirem a během následného sledování, prokázala, že se populace HCV variant u všech pacientů vrátila na úroveň před léčbou. U variant rezistentních k telapreviru byl delší medián doby dosažení nedetekovatelnosti podle sekvencované populace u variant NS3-36 (6 měsíců), NS3-155 (9 měsíců) a NS3-36M+NS3-155K (12 měsíců) pozorovaný především u pacientů s genotypem 1a než u variant NS3-54 (2 měsíce) a NS3-156 (3 měsíce) pozorovaný především u pacientů s genotypem 1b.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku INCIVO u pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1 byly sledovány ve čtyřech hodnoceních fáze III: 1 u dosud neléčených pacientů a 1 u již dříve léčených pacientů (relabující, částečně odpovídající a nereagující). Pacienti v těchto hodnoceních, 108, 111 a C216, měli kompenzované jaterní onemocnění, detekovatelnou HCV RNA a histopatologii jater konzistentní s chronickou hepatitidou C. Není-li uvedeno jinak, podával se přípravek INCIVO v dávce 750 mg každých 8 hodin; dávka peginterferonu alfa-2a byla 180 µg/týden a dávka ribavirinu 1 000 mg/den (u pacientů s hmotností < 75 kg) nebo 1 200 mg/den (u pacientů s hmotností ≥ 75 kg). Hodnoty HCV RNA v plasmu byly měřeny pomocí COBAS TaqMan HCV testu (verze 2.0) k použití s vysoce čistěným systémem. Analýza měla nižší limit kvantifikace 25 IU/ml.

V popisu výstupů z hodnocení fáze III u hodnocení 108, 111 a C216, byla SVR považována za virologické vyléčení definována na základě posouzení HCV RNA v okně při návštěvě v týdnu 72, s použitím posledního měření v okně. V případě chybějících údajů z okna v týdnu 72 byl použit poslední údaj o HCV RNA od týdne 12 výše. Navíc byl pro stanovení SVR použit limit kvantifikace 25 IU/ml.

V popisu výstupů z hodnocení fáze III u hodnocení C211, HPC3008 a HPC3006 byla SVR12 považována za virologické vyléčení definována na základě HCV RNA pod limitem kvantifikace (25 IU/ml) za použití posledního měření v okně při návštěvě ve 12. týdnu po plánovaném ukončení léčby.

Účinnost u dosud neléčených pacientů

Hodnocení C211

Hodnocení C211 bylo randomizované otevřené hodnocení fáze III provedené u dosud neléčených pacientů, kteří byli randomizováni do jedné ze dvou skupin: INCIVO 750 mg každých 8 hodin [T12(každých 8 hodin - dále q8h)/PR] nebo INCIVO 1 125 mg dvakrát denně [T12(2x denně – dále b.i.d.)/PR] v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem. Primárním účelem hodnocení bylo

prokázat noninferioritu T12(b.i.d.)/PR nad režimem T12(q8h)/PR. Všichni pacienti podstoupili 12 týdnů léčby přípravkem INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem. Ve 12. týdnu léčba přípravkem INCIVO skončila a pacienti pokračovali s léčbou peginterferonem alfa-2a a ribavirinem. Celkové trvání léčby bylo založeno na individuální pacientově virové odpovědi. Dosáhl-li pacient nedetekovatelné HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) ve 4. týdnu, celková doba trvání léčby byla 24 týdnů. Jinak byla celková doba trvání léčby 48 týdnů.

Medián věku zahrnutých 740 pacientů byl 51 let (rozpětí: 18 až 70); 60 % pacientů byli muži; 21 % mělo body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5 % byli černoši; 2 % byli asiati; 85 % mělo počáteční hladiny HCV RNA $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 15 % mělo přemostující fibrózu; 14 % mělo cirhózu; 57 % mělo HCV genotyp 1a a 43 % mělo HCV genotyp 1b.

Výskyt podílu SVR12 u skupiny T12(b.i.d.)/PR byl 74 % (274/369) ve srovnání se 73 % (270/371) u skupiny T12(q8h)/PR s 95 % intervalem spolehlivosti rozdílu: -4,9 %, 12,0 %. Spodní hranice 95 % intervalu spolehlivosti (-4,9 %) byla vyšší než předem stanovená hranice noninferiority -11 %, a proto byla prokázána noninferiorita T12(b.i.d.)/PR oproti T12(q8h)/PR. Tabulka 5 ukazuje výskyt odpovědi u skupin T12(b.i.d.)/PR a T12(q8h)/PR.

Tabulka 5: Výskyt odpovědí: Hodnocení C211		
Výsledek léčby	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74 % (274/369)	73 % (270/371)
Nedetekovatelná HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnu 4 ^a	69 % (256/369)	67 % (250/371)
Nedetekovatelná HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12	66 % (244/369)	63 % (234/371)
SVR u pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12	69 % (218/244)	89 % (209/234)
SVR u pacientů, kteří neměli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12	45 % (56/125)	45 % (61/137)
Pacienti bez SVR	26 % (95/369)	27 % (101/371)
Virologické selhání během léčby ^b	10 % (38/369)	10 % (36/371)
Relaps ^c	8 % (23/300)	6 % (19/293)
Další ^d	9 % (34/369)	12 % (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 125 mg dvakrát denně po 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po 24 nebo 48 týdnů; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg každých 8 hodin po 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po 24 nebo 48 týdnů

^a Pacienti s plánovaným celkovým trváním léčby 24 týdnů.

^b Virologické selhání během léčby zahrnuje pacienty, kteří dosáhli protokolem definovaného pravidla virologického selhání /nebo měli virový průlom (breakthrough).

^c Relaps byl definován jako méně než 25 IU/ml při plánovaném ukončení léčby a následně HCV RNA $\geq 25 \text{ IU/ml}$ při posledním pozorování během následného návštěvního okna. Denominátor při počítání podílu relapsů reprezentuje počet pacientů s odpovědí na konci léčby (HCV RNA $< 25 \text{ IU/ml}$).

^d Další zahrnuje pacienty s detekovatelnou HCV RNA při plánovaném ukončení léčby, kteří ale neměli virový průlom (breakthrough), a pacienty s chybějícím zhodnocením SVR během dalšího sledování.

Tabulka 6 shrnuje výskyt SVR u genotypu IL28B při fibróze jater na počátku léčby.

Tabulka 6: Výskyt SVR u podskupin pacientů: Hodnocení C211		
Podskupina	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Genotyp IL28B		

CC	92 % (97/105)	87 % (92/106)
CT	67 % (139/206)	68 % (141/208)
TT	66 % (38/58)	65 % (37/57)
Fibróza jater na počátku léčby		
Žádná nebo minimální fibróza	80 % (138/172)	79 % (140/177)
Portální fibróza	79 % (75/95)	80 % (68/85)
Přemostňující fibróza	67 % (32/48)	64 % (38/59)
Cirhóza	54 % (29/54)	49 % (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg dvakrát denně po 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po 24 nebo 48 týdnů;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg každých 8 hodin po 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po 24 nebo 48 týdnů

Hodnocení 108 (ADVANCE)

Hodnocení 108 bylo randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované hodnocení fáze III v paralelním uspořádání u dosud neléčených pacientů. INCIVO se podávalo prvních 8 týdnů léčby (režim T8/PR) nebo prvních 12 týdnů léčby (režim T12/PR) v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem buď 24 nebo 48 týdnů. Pacienti, kteří měli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12, byli 24 týdnů léčeni peginterferonem alfa-2a a ribavirinem; pacienti, kteří v týdnech 4 a 12 neměli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo), byli léčeni peginterferonem alfa-2a a ribavirinem 48 týdnů. Kontrolní režim (Pbo/PR) měl fixní trvání léčby 48 týdnů a podávaly se v něm placebo nebo obalující telaprevir počátečních 12 týdnů a peginterferon alfa-2a a ribavirin 48 týdnů.

U 1 088 zahrnutých pacientů byl medián věku 49 let (rozmezí 18 až 69), 58 % pacientů bylo mužů, 23 % mělo body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 9 % byli černoši, 11 % byli hispánci nebo latinoameričané, 77 % mělo hladiny HCV RNA na počátku $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$, 12 % mělo přemostňující fibrózu, 6 % mělo cirhózu, 59 % mělo genotyp 1a a 40 % mělo genotyp 1b.

Výskyt SVR u skupiny T8/PR byl 72 % (261/364) ($P < 0,0001$ ve srovnání se skupinou Pbo/PR48). Tabulka 7 shrnuje výskyt odpovědí pro skupiny T12/PR a Pbo/PR.

Tabulka 7: Výskyt odpovědí: Hodnocení 108		
Výsledek léčby	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
Nedetekovatelná HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 (eRVR)	58 % (212/363)	8 % (29/361)
SVR u eRVP pacientů	92 % (195/212)	93 % (27/29)
Žádné eRVR	42 % (151/363)	92 % (332/361)
SVR u pacientů bez eRVR	60 % (90/151)	42 % (139/332)
HCV RNA $< 25 \text{ IU/ml}$ na konci léčby	82 % (299/363)	62 % (225/361)
Pelaps	4 % (13/299)	26 % (58/225)

T12/PR: INCIVO po dobu 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 24 nebo 48 týdnů;

Pbo/PR: placebo po dobu 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů;

^a $P < 0,0001$; T12/PR ve srovnání s Pbo/PR48. Rozdíl ve výskytu SVR (95 % CI) mezi T12/PR a Pbo/PR skupinami byl 33 (26, 39).

^b 95 % CI

Výskyt SVR byl vyšší (s absolutním rozdílem alespoň 28 %) u skupiny T12/PR než u skupiny Pbo/PR48 pro všechny podskupiny dle pohlaví, věku, rasy, ethnicity, body mass indexu, subtypu genotypu HCV, počáteční HCV RNA ($< 800\,000$, $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$) a rozsahu jaterní fibrózy. Tabulka 8 ukazuje podíly SVR u těchto podskupin pacientů.

Tabulka 8: Výskyt SVR u podskupin pacientů v hodnocení 108		
Podskupiny	T12/PR	Pbo/PR
Muži	78 % (166/214)	46 % (97/211)
Věk 45 až ≤ 65 let	73 % (157/214)	39 % (85/216)
Černoši	62 % (16/26)	29 % (8/28)
Hispanci a latinoameričané	77 % (27/35)	39 % (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73 % (56/77)	44 % (38/87)
Počáteční HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml	77 % (215/281)	39 % (109/279)
HCV genotyp 1a	75 % (162/217)	43 % (90/210)
HCV genotyp 1b	84 % (119/142)	51 % (76/149)
Počáteční jaterní fibróza		
Bez fibrózy, lehká fibróza nebo portální fibróza	82 % (237/290)	49 % (140/288)
Přemostující fibróza	63 % (33/52)	35 % (18/52)
Cirhóza	71 % (15/21)	38 % (8/21)

T12/PR: INCIVO 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 24 nebo 48 týdnů;

Pbo/PR: placebo 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů

Hodnocení 111 (ILLUMINATE)

Hodnocení 111 bylo randomizované otevřené hodnocení fáze III u dosud neléčených pacientů. Hodnocení bylo navrženo tak, aby srovnávalo výskyt SVR u pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12, kteří byli léčeni přípravkem INCIVO 12 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem buď po dobu 24 týdnů (režim T12/PR24) nebo po dobu 48 týdnů (režim T12/PR48). Pacienti s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 byli ve 20. týdnu randomizováni tak, aby dostávali buď 24týdenní nebo 48týdenní léčbu peginterferonem alfa-2a a ribavirinem. Primárním výstupem bylo hodnocení neinferiority s použitím rozdílu -10,5 % mezi 24týdenním a 48týdenním režimem u pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12.

U 540 zahrnutých pacientů byl medián věku 51 let (rozmezí 19 až 70), 60 % pacientů bylo mužů, 32 % mělo body mass index ≥ 30 kg/m², 14 % byli černoši, 10 % byli hispanci nebo latinoameričané, 82 % mělo hladiny HCV RNA na počátku ≥ 800 000 IU/ml, 16 % mělo přemostující fibrózu, 11 % mělo cirhózu, 72 % mělo genotyp 1a a 27 % mělo genotyp 1b.

Celkem 352 (65 %) pacientů mělo v týdnech 4 a 12 nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo). Tabulka 9 shrnuje výskyt odpovědí. U pacientů, kteří měli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12, nepřineslo pokračování léčby peginterferonem alfa-2a a ribavirinem do 48. týdnu žádný další přínos (rozdíl ve výskytu SVR byl 2 %; 95 % interval spolehlivosti: -4 %, 8 %).

Tabulka 9: Výskyt odpovědí v hodnocení 111			
	Pacienti s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12		T12/PR Všichni pacienti^a N = 540
Výsledek léčby	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92 % (149/162) (87 %, 96 %) ^b	90 % (144/160) (84 %, 94 %) ^b	74 % (398/540) (70 %, 77 %) ^b
HCV RNA < 25 IU/ml na konci léčby	98 % (159/162)	93 % (149/160)	79 % (424/540)
Relaps	6 % (10/159)	1 % (2/149)	4 % (19/424)

T12/PR24: INCIVO 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 24 týdnů;

T12/PR48: INCIVO 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů

^a Všichni pacienti zahrnují 322 pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 a 218 dalších pacientů léčených v hodnocení (118, kteří neměli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 a 100, kteří ukončili léčbu před týdnem 20, kdy došlo k randomizaci).

^b 95 % CI

Výskyt SVR u černochů byl 62 % (45/73). Tabulka 10 ukazuje výskyt SVR v závislosti na rozsahu fibrózy jater na počátku léčby.

Tabulka 10: Výskyt SVR podle rozsahu fibrózy jater na počátku: Hodnocení 111			
Podskupiny	Pacienti s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12		T12/PR Všechni pacienti^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Bez fibrózy, lehká fibróza nebo portální fibróza	96 % (119/124)	91 % (115/127)	77 % (302/391)
Přemostňující fibróza	95 % (19/20)	86 % (18/21)	74 % (65/88)
Cirhóza	61 % (11/18)	92 % (11/12)	51 % (31/61)

T12/PR24: INCIVO 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 24 týdnů;

T12/PR48: INCIVO 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů

^a Všichni pacienti zahrnují 322 pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 a 218 dalších pacientů léčených v hodnocení (118, kteří neměli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 a 100, kteří ukončili léčbu před týdnem 20, kdy došlo k randomizaci).

Účinnost u již dříve léčených pacientů

Hodnocení C216 (REALIZE)

Hodnocení C216 bylo randomizované dvojité zaslepené hodnocení fáze III v paralelním uspořádání u pacientů, kteří nedosáhli SVR před léčbou peginterferonem alfa-2a a ribavirinem nebo peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. Do hodnocení byli zahrnuti dříve relabující pacienti (pacienti s nedetekovatelnou HCV RNA na konci léčby režimem na bázi pegylovaného interferonu, ale s detekovatelnou HCV RNA během 24 týdnů následného sledování) a dříve nereagující pacienti (pacienti, kteří neměli nedetekovatelné hladiny HCV RNA během předchozí alespoň 12týdenní léčby nebo na jejím konci). Nereagující populace byla rozdělena do 2 podskupin: pacienti dříve odpovídající částečně (se snížením HCV RNA v týdnu 12 rovným nebo větším než 2 log₁₀, ale bez dosažení nedetekovatelné HCV RNA na konci léčby peginterferonem alfa a ribavirinem) a dříve nereagující (se snížením HCV RNA v týdnu 12 léčby peginterferonem a ribavirinem menším než 2 log₁₀).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 2 : 1 do jedné ze tří skupin: simultánní start (T12/PR48): INCIVO ode dne 1 do týdnu 12; odložený start (T12(DS)/PR48); INCIVO od týdnu 5 do týdnu 16; Pbo/PR48: placebo do týdnu 16. U všech režimů se léčba peginterferonem alfa-2a a ribavirinem podávala 48 týdnů.

U 62 zahrnutých pacientů byl medián věku 51 let (rozmezí 21 až 70), 70 % pacientů bylo mužů, 26 % mělo body mass index ≥ 30 kg/m², 5 % byli černoši, 11 % byli hispánci nebo latinoameričané, 89 % mělo hladiny HCV RNA na počátku > 800 000 IU/ml, 22 % mělo přemostňující fibrózu, 26 % mělo cirhózu, 54 % mělo genotyp 1a a 46 % mělo genotyp 1b.

Podíly SVR u skupiny T12(DS)/PR byly 88 % (124/141) z dříve relabujících, 56 % (27/48) z dříve částečně odpovídajících a 33 % (25/75) z dříve nereagujících pacientů. V tabulce 11 jsou uvedeny odpovědi u skupin s doporučeným simultánním startem (T12/PR48) a s Pbo/PR48.

Tabulka 11: Výskyt odpovědí v hodnocení C216		
Výsledek léčby	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Dříve relabující ^a	84 % (122/145) (77 %, 90 %) ^b	22 % (15/68) (13 %, 34 %) ^b
Dříve částečně odpovídající ^a	61 % (30/49) (46 %, 75 %) ^b	15 % (4/27) (4 %, 34 %) ^b
Dříve nereagující ^a	31 % (22/72) (20 %, 43 %) ^b	5 % (2/37) (1 %, 18 %) ^b
HCV RNA < 25 IU/ml na konci léčby		
Dříve relabující	87 % (126/145)	63 % (43/68)
Dříve částečně odpovídající	73 % (36/49)	15 % (4/27)
Dříve nereagující	39 % (28/72)	11 % (4/37)
Relaps		
Dříve relabující	3 % (4/126)	63 % (27/43)
Dříve částečně odpovídající	17 % (6/36)	0 % (0/4)
Dříve nereagující	21 % (6/28)	50 % (2/4)

T12/PR48: INCIVO 12 týdnů následováno placebem po dobu 4 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů;

Pbo/PR48: placebo 16 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů

^a P < 0,001, T12/PR ve srovnání s Pbo/PR48. Rozdíly ve výskytu SVR (95 % interval spolehlivosti) mezi skupinami T12/PR a Pbo/PR byly 63 (51, 74) u dříve relabujících, 46 (27, 66) u dříve částečně odpovídajících a 26 (13, 39) u dříve nereagujících pacientů.

^b 95 % CI

U všech populací v hodnocení (dříve relabující, dříve částečně odpovídající a dříve nereagující pacienti) byl výskyt SVR vyšší u skupiny T12/PR než u skupiny Pbo/PR48 u všech podskupin dle pohlaví, rasy, etnicity, body mass indexu, subtypu genotypu HCV, počátečních hladin HCV RNA a rozsahu jaterní fibrózy. Tabulka 12 ukazuje výskyt SVR v závislosti na rozsahu fibrózy jater.

Tabulka 12: Výskyt SVR podle rozsahu fibrózy jater na počátku hodnocení C216		
Rozsah fibrózy jater	T12/PR	Pbo/PR48
Dříve relabující		
Bez fibrózy, lehká fibróza nebo portální fibróza	84 % (68/81)	32 % (12/38)
Přemostňující fibróza	86 % (31/36)	13 % (2/15)
Cirhóza	82 % (23/28)	7 % (1/15)
Dříve částečně odpovídající		
Bez fibrózy, lehká fibróza nebo portální fibróza	79 % (19/24)	18 % (3/17)
Přemostňující fibróza	71 % (5/7)	0 (0/5)
Cirhóza	33 % (6/18)	20 % (1/5)
Dříve nereagující		
Bez fibrózy, lehká fibróza nebo portální fibróza	31 % (9/29)	6 % (1/18)
Přemostňující fibróza	47 % (8/17)	0 (0/9)
Cirhóza	19 % (5/26)	10 % (1/10)

T12/PR48: INCIVO 12 týdnů následováno placebem po dobu 4 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po 48 týdnů;

Pbo/PR48: placebo 16 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů

Tabulka 13 ukazuje podíly SVR u odpovědí v týdnu 4 (snížení HCV RNA < 1 log₁₀ nebo ≥ 1 log₁₀) u dříve částečně odpovídajících a u dříve neodpovídajících ve skupině T12(DS)/PR.

Tabulka 13: Výskyt SVR v týdnu 4 (snížení HCV RNA < 1 log₁₀ nebo ≥ 1 log₁₀) u skupiny T12(DS)/PR48: Hodnocení C216		
Dřívejší odpověď na léčbu	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	snížení HCV RNA < 1 log₁₀ v týdnu 4	snížení HCV RNA ≥ 1 log₁₀ v týdnu 4
Dříve částečně odpovídající	56 % (10/18)	63 % (17/27)
Dříve neodpovídající	15 % (6/41)	54 % (15/28)

^a zahrnuje pouze údaje o pacientech, u kterých byla dostupná HCV RNA v týdnu 4

Hodnocení 106 a hodnocení 107

Hodnocení 106 bylo randomizované dvojité zaslepené placeboem kontrolované hodnocení fáze II u pacientů, u kterých selhala dřívější léčba peginterferonem alfa-2a a ribavirinem nebo peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. U dříve relabujících pacientů ve skupině T12/PR24, kteří měli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 léčby, byl výskyt SVR 89 % (25/28) a výskyt relapsů 7 %.

Hodnocení 107 bylo otevřené převrácené hodnocení u pacientů, kteří byli léčeni v kontrolní skupině (placebo, peginterferon alfa-2a a ribavirin) fáze II telaprevirem a kteří v hodnocení fáze II nedosáhli SVR. U dříve relabujících pacientů ve skupině T12/PR24, kteří měli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12 léčby, byl výskyt SVR 100 % (24/24).

Používání peginterferonu alfa-2a nebo 2b

Oba typy peginterferonu alfa (2a a 2b) byly studovány ve fázi IIa otevřeného randomizovaného hodnocení C208 u dosud neléčených pacientů.

Všichni pacienti dostávali 12 týdnů standardní léčbu přípravkem INCIVO v kombinaci s peginterferonem alfa/ribavirinem. Pacienti byli randomizováni do 1 ze 4 skupin léčby:

- INCIVO 750 mg každých 8 hodin s peginterferonem alfa-2a 180 µg/týden a ribavirinem 1 000 nebo 1 200 mg/den
- INCIVO 750 mg každých 8 hodin s peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg/týden a ribavirinem 800 nebo 1 200 mg/den
- INCIVO 1 125 mg každých 12 hodin s peginterferonem alfa-2a 180 µg/týden a ribavirinem 1 000 nebo 1 200 mg/den
- INCIVO 1 125 mg každých 12 hodin s peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg/týden a ribavirinem 800 nebo 1 200 mg/den.

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b a ribavirin byly užity dle jejich souhrnů údajů o přípravku. Ve 12. týdnu skončilo podávání přípravku INCIVO a pacienti pokračovali pouze na standardní léčbě. V souhrnné skupině s peginterferonem alfa-2a dosáhlo kritérií [nedetekovatelná HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) mezi týdny 4 a 20] pro zkrácené 24týdenní trvání léčby peginterferonem/ribavirinem 73,8 % (59/80) pacientů oproti 61,7 % (50/81) pacientů v souhrnné skupině s peginterferonem alfa-2b.

Tabulka 14: Souhrnné výskyty odpovědí v hodnocení C208		
	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
Výsledek léčby		
SVR^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Virový průlom (breakthrough)	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Relaps	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO po dobu 12 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 24 nebo 48 týdnů

T12/P(2b)R48: INCIVO po dobu 12 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem po dobu 24 nebo 48 týdnů

^a 95 % interval spolehlivosti pro rozdíl byl (-10,8; 12,1)

^b Jmenovatelem byl počet pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) na konci léčby

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Hodnocení 112 (EXTEND)

Tříleté hodnocení následného sledování u pacientů, kteří dosáhli SVR při léčbě založené na přípravku INCIVO, ukázalo, že > 99 % (122/123) si udrželo SVR stav během doby následného sledování (medián trvání 22 měsíců).

Účinnost u dospělých infikovaných HCV/HIV-1

Hodnocení 110

Hodnocení 110 bylo randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované hodnocení fáze II u pacientů s chronickou koinfekcí genotypem 1 HCV/HIV, u nichž dosud hepatitida C nebyla léčena. Pacienti buď nedostávali antiretrovirovou léčbu (počet CD4 buněk ≥ 500 buněk/mm³) nebo je u nich HIV onemocnění stabilní (HIV RNA < 50 kopií/ml, počet CD4 buněk ≥ 300 buněk/mm³) léčbou efavirenzem nebo atazanavirem/ritonavirem v kombinaci s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a emtricitabinem nebo lamivudinem. Pacienti byli randomizováni na 12 týdnů do skupiny léčby přípravkem INCIVO (750 mg každých 8 hodin při použití v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem, tenofovir-disoproxyl-fumarátem a emtricitabinem nebo lamivudinem NEBO 1 125 mg každých 8 hodin při použití v kombinaci s efavirenzem, tenofovir-disoproxyl-fumarátem a emtricitabinem) nebo do skupiny s placebem. Všichni pacienti dostávali peginterferon alfa-2a a ribavirin po 48 týdnů. Padesát pět ze šedesáti pacientů dostávalo ribavirin ve fixní dávce 800 mg/den, zbývajících 5 pacientů dostávalo dávku ribavirinu závislou na tělesné hmotnosti. Ve skupině T12/PR48 měli na počátku léčby 3 pacienti (8 %) přemostující fibrózu a 2 pacienti (5 %) cirhózu. Ve skupině Pbo/PR měli na počátku léčby přemostující fibrózu 2 pacienti (9 %) a žádný pacient neměl na počátku cirhózu. Tabulka 15 ukazuje výskyt odpovědí pro skupiny T12/PR48 a Pbo/PR48. Podíly odpovědí ve skupině Pbo/PR byly vyšší než podíly pozorované v jiných klinických hodnoceních s biterapií peginterferonem (historický podíl SVR < 36 %).

Tabulka 15: Výskyt odpovědí: Hodnocení 110		
Výsledek léčby	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Celkový podíl SVR12 ^a	74 % (28/38)	45 % (10/22)
Pacienti s režimem založeným na efavirenzu	59 % (11/16)	50 % (4/8)
Pacienti s režimem založeným na atazanaviru/ritonaviru	80 % (12/15)	50 % (4/8)
Pacienti nedostávající antiretrovirovou léčbu	71 % (5/7)	33 % (2/6)

T12/PR48: INCIVO po 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po 48 týdnů; Pbo/PR: placebo po 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po 48 týdnů

^a HCV RNA < 25 IU/ml při kontrole ve 12. týdnu

Hodnocení HPC3008

Hodnocení HPC3008 bylo otevřené hodnocení fáze IIb u pacientů s chronickou koinfekcí HCV genotypu 1/HIV-1, kteří dosud na hepatitidu C nebyli léčeni nebo kteří při předchozí léčbě peginterferonem alfa (2a nebo 2b) a ribavirinem nedosáhli SVR (včetně pacientů s předchozím relapsem, pacientů s předchozí částečnou odpovědí a pacientů s předchozí nulovou odpovědí). Bylo požadováno, aby pacienti při screeningu měli HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a počty CD4 > 300 buněk/mm³. Pacienti dostávali přípravek INCIVO v dávkách 750 mg každých 8 hodin, s výjimkou pacientů, kteří byli léčeni režimem založeným na efavirenzu, kteří dostávali přípravek INCIVO v dávkách 1 125 mg každých 8 hodin. Dosud neléčení pacienti nebo pacienti s předchozím relapsem, kteří netrpěli cirhózou a dosáhli rozšířené rychlé virologické odpovědi (eRVR), dostávali po 12 týdnů přípravek INCIVO plus peginterferon alfa-2a a ribavirin, po které následovalo 12 týdnů léčby peginterferonem alfa-2a a ribavirinem (celková doba léčby 24 týdnů). Dosud neléčení pacienti a pacienti s předchozím relapsem, kteří nedosáhli eRVR, pacienti s předchozí částečnou odpovědí a pacienti s předchozí nulovou odpovědí a všichni pacienti s cirhózou dostali po 12 týdnů přípravek INCIVO plus peginterferon alfa-2a a ribavirin, následovalo 36 týdnů léčby peginterferonem alfa-2a a ribavirinem (celková doba léčby 48 týdnů). Všichni pacienti dostávali ribavirin ve fixní dávce 800 mg/den. Režimy antiretrovirové léčby zahrnovaly efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir,

etravirin nebo darunavir/ritonavir v kombinaci s tenofovirem nebo abakavirem a buď lamivudinem nebo emtricitabinem.

Primárním cílem studie bylo vyhodnocení antivirové účinnosti přípravku INCIVO, peginterferonu alfa-2a a ribavirinu u pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1, měřeno pomocí SVR12.

162 zařazených pacientů mělo medián věku 46 let (rozmezí: 20 až 67 let); 78,4 % pacientů byli muži; 6,8 % mělo index tělesné hmotnosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 4,3 % byli černoši; 1,9 % byli Asiaté; 87,0 % mělo výchozí hladiny HCV RNA $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 17,3 % mělo přemostující fibrózu; 13,0 % mělo cirhózu; 65,6 % mělo HCV genotypu 1a; 33,8 % mělo HCV genotypu 1b; 39,5 % (n = 64) pacientů na HCV dosud neléčených; 17,9 % (n = 29) mělo předchozí relaps; 11,1 % (n = 18) byli pacienti s předchozí částečnou odpovědí; 31,5 % (n = 51) byli pacienti s předchozí nulovou odpovědí. Medián (rozmezí) výchozích hodnot počtu buněk CD4 byl 651 (277 až 1551 buněk/mm³).

Tabulka 16 ukazuje míry odpovědi u dosud neléčených pacientů a u pacientů se zkušeností s léčbou podle podskupin (dosud neléčení pacienti, pacienti s předchozím relapsem a pacienti s předchozí nulovou odpovědí na léčbu).

Tabulka 16: léčebné výsledky u dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu 1 u koinfikovaných HIV-1 v hodnocení HPC3008			
		Pacienti se zkušeností s léčbou podle podskupin	
Léčebný výsledek	Dosud neléčení pacienti N = 64 % (n/N)	Pacienti s předchozím relapsem N = 29 % (n/N)	Pacienti bez předchozí odpovědi^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1 % (41/64)	62,1 % (18/29)	49,3 % (34/69)
Nedetekovatelná HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) ve 4. a 12. týdnu	57,8 % (37/64)	48,3 % (14/29)	42,0 % (29/69)
SVR u pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12	83,8 % (31/37)	92,9 % (13/14)	89,7 % (26/29)
SVR u pacientů, kteří neměli nedetekovatelnou HCV RNA (hladiny detekčního limitu nebylo dosaženo) v týdnech 4 a 12	37,0 % (10/27)	33,3 % (5/15)	20,0 % (8/40)
Stupeň SVR u pacientů s cirhózou nebo bez ní			
Pacienti bez cirhózy	65,5 % (38/58)	61,5 % (16/26)	52,6 % (30/57)
Pacienti s cirhózou	50,0 % (3/6)	66,7 % (2/3)	33,3 % (4/12)
Výsledky u pacientů bez SVR12			
Virologické selhání během léčby ^b	21,9 % (14/64)	3,4 % (1/29)	37,7 % (26/69)
Relaps ^c	8,9 % (4/45)	5,3 % (1/19)	8,1 % (3/37)
Další ^d	7,8 % (5/64)	31,0 % (9/29)	8,7 % (6/69)

- ^a Podskupina pacientů bez předchozí odpovědi zahrnuje pacienty s předchozí částečnou odpovědí a pacienty s předchozí nulovou odpovědí.
- ^b Virologické selhání během léčby bylo definováno jako splnění pravidla pro ukončení léčby a/nebo pacienti, u kterých došlo k náhlému relapsu (viral breakthrough).
- ^c Relaps byl definován jako HCV RNA ≥ 25 IU/ml během následného pozorování po předchozím HCV RNA < 25 IU/ml na plánovaném konci léčby a nedosažení SVR.
- ^d Další zahrnuje pacienty s detekovatelnou HCV RNA při ukončení léčby, u kterých nedošlo k náhlému relapsu (viral breakthrough), a pacienty s chybějícím zhodnocením SVR během plánovaného následného sledování.

Příjemci transplantovaných jater

Hodnocení HPC3006 bylo otevřené hodnocení fáze IIIb u dosud neléčených a již léčených pacientů chronicky infikovaných genotypem HCV-1, kterým byla poprvé transplantována játra a kteří byli na stabilním režimu imunosupresiv takrolimu nebo cyklosporinu A. Žádný pacient netrpěl cirhózou transplantovaných jater. Pacienti dostávali přípravek INCIVO v dávce 750 mg každých 8 hodin. Všichni pacienti zahajovali dávkou 600 mg/den ribavirinu a 180 µg/týden peginterferonu alfa-2a. Všichni pacienti dostávali po dobu 12 týdnů přípravek INCIVO plus peginterferon alfa-2a a ribavirin, následovalo 36 týdnů léčby peginterferonem alfa-2a a ribavirinem (celková doba léčby 48 týdnů).

Primárním cílem studie bylo vyhodnocení antivirové účinnosti přípravku INCIVO, peginterferonu alfa-2a a ribavirinu u pacientů infikovaných HCV po transplantaci jater, měřeno pomocí SVR12.

74 zařazených pacientů mělo medián věku 56 let (rozmezí: 43 až 68 let); 91,9 % pacientů byli muži; 24,3 % mělo index tělesné hmotnosti ≥ 30 kg/m²; 1,4 % byli černoši; 95,9 % mělo výchozí hladinu HCV RNA $\geq 800\,000$ IU/ml; 10,8 % mělo přemostující fibrózu; žádný neměl cirhózu; 38,9 % mělo HCV genotypu 1a; 58,3 % mělo HCV genotypu 1b; 2,8 % mělo HCV genotypu 1d; 21,6 % mělo IL28B genotypu CC; 54,1 % mělo IL28B genotypu CT; 24,3 % mělo IL28B genotypu TT; 28,4 % (n = 21) bylo na HCV dosud neléčeno; 71,6 % (n = 53) již léčeno [14,9 % (n = 11) byli pacienti s relapsem; 40,5 % (n = 30) byli pacienti s předchozí nulovou odpovědí; 16,2 % (n = 12) nemohlo být klasifikováno]; medián doby od transplantace jater byl 2,5 roku (rozmezí: 0,6 až 9,5 roku); 67,6 % (n = 50) dostávalo takrolimus; 32,4 % (n = 24) dostávalo cyklosporin A.

Tabulka 17 ukazuje celkové míry odpovědi u dosud neléčených a již léčených pacientů s chronickou infekcí HCV genotypu 1 po transplantaci jater a podle podskupin (pacienti léčení takrolimem nebo cyklosporinem A).

Tabulka 17: léčebné výsledky u pacientů infikovaných HCV genotypu 1 po transplantaci jater (studie HPC3006)			
Léčebný výsledek	Pacienti léčení takrolimem N = 50 % (n/N)	Pacienti léčení cyklosporinem A N = 24 % (n/N)	Všichni pacienti N = 74 % (n/N)
SVR12	66 % (33/50)	83 % (20/24)	72 % (53/74)
Výsledky u pacientů bez SVR12			
Všichni pacienti			
Virologické selhání během léčby ^a	12 % (6/50)	8 % (2/24)	11 % (8/74)
Relaps ^b	11 % (4/37)	0	7 % (4/56)
Další ^c	14 % (7/50)	8 % (2/24)	12 % (9/74)

- ^a Virologické selhání během léčby bylo definováno jako splnění pravidla pro ukončení léčby nebo pacienti, u kterých došlo k náhlému relapsu (viral breakthrough). Virologická pravidla pro ukončení léčby z této analýzy léčby jsou skutečnými pravidly pro ukončení léčby, tj. pravidly odvozenými z dat o dispozici a expozici, oproti matematickým pravidlům pro ukončení, tj. odvozeným z údajů o HCV RNA.
- ^b Relaps byl definován jako detekovatelná HCV RNA v plasmě na plánovaném konci léčby po předchozích hodnotách HCV RNA < 25 IU/ml při plánovaném konci léčby HCV a nedosažení SVR12. Jmenovatelem je počet pacientů s HCV RNA < 25 IU/ml při plánovaném konci léčby nebo chybějící vyhodnocení HCV RNA při plánovaném konci léčby a HCV RNA < 25 IU/ml během následného pozorování na plánovaném konci léčby.
- ^c Zahrnuje pacienty s detekovatelnou HCV RNA při skutečném ukončení léčby, kteří však nesplňovali definici virologického selhání během léčby, a pacienty s chybějícím vyhodnocením HCV RNA během plánovaného následného sledování.

Klinická hodnocení sledující QT interval

Ve dvou dvojitě zaslepených randomizovaných placebem a aktivně kontrolovaných hodnoceních ke sledování vlivu na QT interval nebyla monoterapie telaprevirem v dávce 750 mg každých 8 hodin spojena s klinicky relevantním účinkem na QTcF interval. V jednom z těchto hodnocení byl posuzován režim podávání telapreviru 1 875 mg každých 8 hodin a největší nárůst QTcF, po korekci hodnot pro placebo, byl 8,0 ms (90 % CI: 5,1 – 10,9). Plazmatické koncentrace telapreviru podávaného v dávce 1 875 mg každých 8 hodin byly srovnatelné s koncentracemi pozorovanými v hodnocení u HCV infikovaných pacientů, kteří dostávali 750 mg každých 8 hodin v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyla provedena žádná klinická hodnocení.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem INCIVO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s chronickou hepatitidou C (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti telapreviru byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a u pacientů s chronickou HCV infekcí. Telaprevir lze podávat perorálně s jídlem jako 375mg tablety, 1 125 mg dvakrát denně po dobu 12 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. Případně lze telaprevir podávat perorálně s jídlem jako 375mg tablety, 750 mg každých 8 hodin po dobu 12 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. Po podání s peginterferonem alfa a ribavirinem je expozice telapreviru vyšší než po podání jeho samotného.

Expozice telapreviru jsou srovnatelné jak při podání peginterferonu alfa-2a a ribavirinu, tak i peginterferonu alfa-2b a ribavirinu.

Absorpce

Telaprevir je dostupný po perorálním podání, pravděpodobně se absorbuje v tenkém střevě, zatímco pro vstřebávání v tlustém střevě nejsou důkazy. Maximálních koncentrací v plazmě po podání jednotlivé dávky telapreviru je většinou dosaženo po 4 – 5 hodinách. *In vitro* studie provedené s lidskými Caco-2 buňkami ukazují, že telaprevir je substrátem P-glykoproteinu (P-gp).

Expozice telapreviru byly podobné bez ohledu na to, zda byla podána celková denní dávka 2 250 mg jako 750 mg každých 8 hodin nebo 1 125 mg dvakrát denně. Na základě populačního farmakokinetického modelu expoziční telapreviru v rovnovážném stavu byly poměry geometrických průměrů nejmenších čtverců (90 % interval spolehlivosti) u 1 125 mg dvakrát denně oproti 750 mg každých 8 hodin 1,08 (1,02; 1,13) pro $AUC_{24,ss}$; 0,878 (0,827; 0,930) pro $C_{trough,ss}$ a 1,18 (1,12; 1,24) pro $C_{max,ss}$.

Při podání po kalorickém jídle s vysokým obsahem tuků (56 g tuku, 928 kcal) byla zvýšena expozice telapreviru o 20 % ve srovnání s podáním spolu se standardně kalorickým jídlem (21 g tuku, 533 kcal). Ve srovnání s podáním po standardně kalorickém jídle byla expozice (AUC) telapreviru při podání nalačno snížena o 73 %, při podání s nízkokalorickým jídlem bohatým na bílkoviny (9 g tuku, 230 kcal) o 26 % a při podání s nízkokalorickým nízkotučným jídlem (3,6 g tuku, 249 kcal) o 39 %. Telaprevir je tedy nutno užívat s jídlem.

Distribuce

Telaprevir se váže na bílkoviny krevní plazmy přibližně z 59 % - 76 %. Telaprevir se primárně váže na kyselý alfa-1 protein a albumin.

Po perorálním podání byl typický zdánlivý distribuční objem (V_d) odhadnutý na 252 l s interindividuální variabilitou 72,2 %.

Biotransformace

Telaprevir je metabolizován převážně v játrech, včetně hydrolýzy, oxidace a redukce. Ve stolici, plazmě a moči byly nalezeny různé metabolity. Po opakovaném perorálním podání byly nalezeny tyto hlavní metabolity: R-diastereomer telaprenaviru (30x méně účinný), kyselina pyrazinová a metabolit vzniklý redukcí na α -ketoamidové vazbě (neaktivní).

CYP3A4 je částečně odpovědný za metabolismus telapreviru. Metabolismu se účastní i další enzymy jako aldo-ketoreduktázy a další proteolytické enzymy. Studie s rekombinantními lidskými supresory CYP ukázaly, že telaprevir je inhibitor CYP3A4 a v lidských jaterních mikrozomech byla pozorována na čas a koncentraci závislá inhibice CYP3A4. *In vitro* nebyly pozorovány relevantní inhibice CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1. *In vitro* nebyly pozorovány u telapreviru žádné relevantní indukce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C a CYP3A izozomů. Na základě klinických hodnocení interakcí léčivo – léčivo (např. escitalopram, zolpidem, ethinylestradiol) nelze vyloučit indukci metabolických enzymů telaprevirem.

In vitro studie prokázaly, že telaprevir není inhibitorem UGT1A9 nebo UGT2B7. *In vitro* studie s rekombinantním UGT1A3 ukazují, že telaprevir může inhibovat tento enzym. Klinická relevance tohoto zjištění není jistá, protože podání telapreviru s jednotlivou dávkou buprenorfinu, částečného substrátu UGT1A3, zdravým dobrovolníkům nevedlo ke zvýšení expozice buprenorfinu. *In vitro* nebyla pozorována relevantní inhibice alkoholdehydrogenázy telaprevirem. Nebyly však studovány dostatečně vysoké koncentrace pro vyloučení inhibice ve střevě.

V lidských hepatocytech *in vitro* byla pozorována suprese telaprevirem a VRT-127394 enzymů CYP, které jsou regulované přes nukleární receptory CAR, PXR a Ah. Klinické studie interakcí lék-lék se substráty CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 a UGT1A1, UGT2B7 a UGT1A3 neukázaly na klinicky relevantní vliv suprese *in vitro*. Klinické působení ostatních enzymů a přenašečů (např. CYP1A1, CYP1A3, BCRP, OATPs), které jsou regulované stejnými nukleárními receptory, není známo.

Transportéry

In vitro studie prokázaly, že telaprevir je inhibitorem OATP1B1 a OATP2B1.

In vitro nebyla pozorována inhibice telapreviru organickými kationtovými přenašeči (OCT) OCT2.

Telaprevir je slabý *in vitro* inhibitor přenašečů vícelékové a toxinové extruze (MATE) MATE-1 a MATE2-K s IC_{50} 28,3 μ M, respektive 32,5 μ M. Klinický význam tohoto zjištění není v současné době znám.

Eliminace

Po podání jednorázové perorální dávky 750 mg 14 C-telapreviru zdravým dobrovolníkům se 90 % celkové radioaktivity objevilo ve stolici a moči a vymizelo během 96 hodin po podání. Medián zachycené radioaktivity byl 82 % ve stolici, 9 % ve vydechaném vzduchu a 1 % v moči. Podíl nezměněného 14 C-telapreviru z celkové radioaktivity byl 31,8 % a u VRT-127394 18,7 %.

Po perorálním podání byla celková clearance (Cl/F) stanovena na 32,4 l/hod s interindividuální variabilitou 27,2 %. Průměrný eliminační poločas po jednorázovém perorálním podání 750 mg telapreviru byl většinou v rozmezí 4,0 až 4,7 hodiny. V rovnovážném stavu je efektivní poločas 9 – 11 hodin.

Linearita/nelinearita

Expozice (AUC) telapreviru se po jednorázovém podání 375 – 1 875 mg telapreviru spolu s jídlem zvyšovala o něco více, než by bylo úměrné dávce, pravděpodobně vzhledem k saturaci metabolických cest nebo efluxních transportérů.

Zvýšení dávky ze 750 mg každých 8 hodin na 1 875 mg každých 8 hodin v hodnocení opakovaného dávkování vedlo k méně proporcionálnímu vzestupu v expozici telapreviru (přibližně o 40 %).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Údaje pro pediatrickou populaci nejsou zatím dostupné.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika telapreviru byla hodnocena po podání jednotlivé dávky 750 mg HCV-negativním subjektům s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Průměrná C_{max} byla o 10 % vyšší a průměrná AUC byla o 21 % větší než u zdravých subjektů (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Telaprevir je primárně metabolizován v játrech. Expozice telapreviru v rovnovážném stavu byla u subjektů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A, skóre 5 – 6) o 15 % nižší ve srovnání se zdravými subjekty. Expozice telapreviru v rovnovážném stavu byla u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B, skóre 7 – 9) o 46 % nižší ve srovnání se zdravými subjekty. Účinek na koncentrace nevázaného telapreviru není znám (viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku telapreviru byl hodnocen prostřednictvím údajů o populační farmakokinetice z hodnocení fází II a III přípravku INCIVO. Nebyl identifikován významný vliv pohlaví.

Rasa

Analýza populační farmakokinetiky přípravku INCIVO u HCV-infikovaných subjektů naznačuje, že expozice telapreviru byla podobná u černochů/afroameričanů a bílochů.

Starší osoby

Pro užití přípravku INCIVO u pacientů ve věku ≥ 65 let je omezené množství farmakokinetických údajů a pro pacienty ve věku > 70 let nejsou žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita a/nebo farmakologie u zvířat

U potkanů a psů byl telaprevir spojen s reverzibilním snížením parametrů červených krvinek doprovázeným regenerační odpovědí. Jak u potkanů tak i psů byla ve většině studií pozorována zvýšení AST/ALT, zvýšená ALT u potkanů se po zotavení nenormalizovala. Histopatologické nálezy v játrech byly podobné jak ve studiích u potkanů tak i psů; po zotavení se nenormalizovaly všechny nálezy. U potkanů (ne však u psů) způsoboval telaprevir degenerativní změny na varlatech, které byly reverzibilní a neovlivňovaly plodnost. Obecně byly hodnoty expozice ve vztahu k hodnotám u člověka ve studiích farmakologie a toxikologie u zvířat nízké.

Kancerogeneze a mutagenese

Kancerogenní potenciál telapreviru nebyl testován. Ani telaprevir ani jeho hlavní metabolity nezpůsobovaly poškození DNA ve standardním souboru testů na stanovení mutagenese v přítomnosti i nepřítomnosti aktivace metabolismu.

Porucha plodnosti

Při zkoumání na potkanech neměl telaprevir vliv na plodnost nebo rozmnožovací schopnost.

Embryofetální vývoj

Telaprevir přestupuje placentu jak u potkanů tak i myši s poměrem fetální/maternální expozice 19 – 50 %. Telaprevir neměl u potkanů a myši teratogenní potenciál. Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů bylo pozorováno zvýšení počtu neživotaschopných zárodků. Dávkování u zvířat nevedlo ke stanovení rozpětí expozice při srovnání s expozicí u lidí.

Vylučování do mléka

Při podání kojícím potkanům byly hladiny telapreviru a jeho největšího metabolitu v mléce vyšší ve srovnání s hladinami pozorovanými v plazmě. Potomci potkanů vystavení telapreviru *in utero* měli

normální porodní hmotnost. Při krmení mlékem samic potkanů léčených telaprevirem byly však přírůstky na hmotnosti mláďat nižší než normálně (vzhledem k odporu chuti). Po odstavení se hmotnost mláďat vrátila k normálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

acetátosukcinát hypromelosa
hydrogenfosforečnan vápenatý
mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
natrium-lauryl-sulfát
sodná sůl kroskarmelosy
natrium-stearyl-fumarát

Potah tablety

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původní lahvičce. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 42 potahovaných tablet uzavřená dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu (PP) s indikátorem neporušenosti. Příbaleno je vysoušedlo (jeden nebo dva sáčky).

Přípravek INCIVO je dostupný v baleních obsahujících 1 lahvičku (celkem 42 potahovaných tablet) nebo 4 lahvičky (celkem 168 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/720/001 balení se 4 lahvičkami
EU/1/11/720/002 balení s 1 lahvičkou

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POZADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních států Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného minimu (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik),

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí s členským státem před uvedením přípravku na trh formát a obsah vzdělávacího balíčku pro zdravotnické pracovníky.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni lékaři, u kterých se očekává, že budou předepisovat nebo používat INCIVO, obdrželi vzdělávací balíček pro zdravotnické pracovníky, který obsahuje následující:

- Souhrn údajů o přípravku;
- Příbalovou informaci pro pacienta;
- Informaci pro lékaře.

Informace pro lékaře bude obsahovat dále uvedené základní prvky:

- Údaje o bezpečnosti z fází II a III vztahující se k vyrážce a závažným kožním nežádoucím účinkům;
- Výskyt vyrážky a závažných kožních nežádoucích účinků;

- Klasifikaci a postupy pro zvládnutí vyrážky a závažných kožních reakcí zejména s ohledem na kritéria pro pokračování léčby telaprevirem a dalšími složkami, nebo její ukončení;
- Obrázky vyrážky podle jednotlivých stupňů závažnosti.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (balení s 1 lahvičkou)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INCIVO 375 mg potahované tablety
telaprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje telaprevirum 375 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík.
Další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/720/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

incivo 375 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK (balení s 1 lahvičkou)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INCIVO 375 mg potahované tablety
telaprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje telaprevirum 375 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo neodstraňujte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/720/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (balení se 4 lahvičkami)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INCIVO 375 mg potahované tablety
telaprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje telaprevirum 375 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík.
Další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

168 potahovaných tablet (4 lahvičky, každá obsahuje 42 tablet)
Jednotlivé lahvičky nelze distribuovat

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/720/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

incivo 375 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA (balení se 4 lahvičkami)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INCIVO 375 mg potahované tablety
telaprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje telaprevirum 375 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/720/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

INCIVO 375 mg potahované tablety telaprevirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je INCIVO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete INCIVO užívat
3. Jak se INCIVO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak INCIVO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je INCIVO a k čemu se používá

INCIVO účinkuje proti viru, který způsobuje hepatitidu C (zánět jater), a používá se k léčbě chronické infekce hepatitidou C u dospělých pacientů (ve věku 18 – 65 let) v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. INCIVO obsahuje látku zvanou telaprevir a patří do skupiny léčiv zvaných „inhibitory NS3-4A proteázy“. Inhibitory NS3-4A proteázy snižují množství viru hepatitidy C ve Vašem těle.

INCIVO nelze užívat samotné, musí se užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, aby se zajistil účinek léčby. INCIVO mohou užívat pacienti s infekcí chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni, nebo je mohou užívat pacienti s infekcí chronickou hepatitidou C, kteří byli dříve léčeni režimem založeným na interferonu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete INCIVO užívat

Neužívejte INCIVO, jestliže jste alergický(á) na telaprevir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Vzhledem k tomu, že INCIVO je nutno užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, prostudujte také jejich kontraindikace (např. opatření pro zamezení těhotenství pro muže a ženy) v příbalových informacích peginterferonu alfa a ribavirinu. Nejste-li si jist(a) jakoukoli kontraindikací zmíněnou v příbalových informacích, poraďte se s lékařem.

Neužívejte INCIVO v kombinaci s žádným z dále uvedených léčivých přípravků, protože to může zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků a/nebo ovlivnit způsob, jakým INCIVO nebo další léčivý přípravek účinkuje:

Léčivý přípravek (název léčivé látky)	Účinek přípravku
alfuzosin	k léčbě příznaků zvětšené prostaty (antagonista alfa-1-adrenergických receptorů)
amiodaron, bepridil, chinidin, další antiarytmika třídy Ia nebo III	k léčbě určitých onemocnění srdce jako je nepravidelný tlukot (antiarytmika)
astemizol, terfenadin	k léčbě příznaků alergie (antihistaminika)
rifampicin	k léčbě některých infekcí jako je tuberkulóza (antituberkulotika)
dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylelrgometrin	k léčbě migrény a bolesti hlavy (námelové alkaloidy)
cisaprid	k léčbě některých žaludečních obtíží (k ovlivnění pohybu v trávicích cestách)
třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	rostlinný přípravek k úlevě od úzkosti
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	ke snížení hladin cholesterolu (inhibitory HMG CoA reduktázy)
pimozid	k léčbě psychiatrických obtíží (neuroleptika)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil nebo tadalafil se nesmějí užívat k léčbě onemocnění srdce a plic zvaného plicní arteriální hypertenze. Existují i jiné stavy léčené sildenafilem a tadalafil. Viz bod Další léčivé přípravky a INCIVO.
kvetiapin	k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a závažné depresivní poruchy
midazolam (užitý ústy), triazolam (užitý ústy)	k usnadnění spánku a/nebo úlevě od úzkosti (sedativa/hypnotika)
karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	k léčbě epileptických záchvatů (antiepileptika)

Užíváte-li cokoli z výše uvedeného, domluvte se s lékařem na změně na jiný léčivý přípravek.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku INCIVO se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

INCIVO je nutno užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. Proto je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace dodávané s těmito léčivými přípravky. Máte-li jakékoli otázky k Vaším léčivým přípravkům, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) všechny dále uvedené body a týká-li se Vás cokoli z dále uvedeného, oznamte to lékaři, který Vám léčí virus hepatitidy C (HCV).

- Kožní vyrážka
U pacientů užívajících INCIVO se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka může svědit. Vyrážka je většinou slabá/mírná nebo středně závažná, ale může být také závažná a/nebo život ohrožující nebo se může v závažnou a/nebo život ohrožující změnit. Pokud se u Vás nově objeví vyrážka nebo se vyrážka zhorší, **kontaktujte okamžitě svého lékaře**. Nesmíte začít znovu užívat

přípravek INCIVO, je-li Vaším lékařem vysazen. **Musíte si pečlivě přečíst informace o výrazce v bodu 4 Možné nežádoucí účinky.**

- Anemie (snížení počtu červených krvinek)
Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví únava, slabost, dušnost, točení hlavy a/nebo pocit rychlého tlukotu srdce. Může se jednat o příznaky anemie.
- Srdeční problémy
Oznamte lékaři, pokud trpíte srdečním selháním, nepravidelným srdečním rytmem, pomalým srdečním rytmem, abnormalitou ukazující se na EKG (vyšetření srdce) zvanou „syndrom prodlouženého QT“ nebo máte v rodině onemocnění zvané „vrozený QT syndrom“. Lékař může během léčby přípravkem INCIVO požadovat další vyšetření.
- Porucha jater
Oznamte svému lékaři, pokud jste kdykoli měl(a) problémy s játry jako jaterní selhání. Příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka), hromadění tekutiny v břiše (ascites) nebo otoky dolních končetin a krvácení ze zduřených žil (varixy) v jícnu. Před rozhodnutím o zahájení léčby přípravkem INCIVO lékař vyhodnotí, jak jsou Vaše problémy s játry závažné.
- Infekce
Oznamte lékaři, pokud máte infekci hepatitidou B, aby mohl lékař rozhodnout, zda je pro Vás INCIVO vhodné.
- Transplantace orgánů
Oznamte lékaři, pokud jste proděl(a) transplantaci jater nebo jiného orgánu nebo na ni čekáte, protože INCIVO v této situaci nemusí být pro Vás vhodné.

Krevní testy

Před zahájením léčby a během ní bude lékař pravidelně provádět krevní testy:

- aby viděl, kolik je ve Vaší krvi viru a určit, zda máte typ viru (genotyp 1), který lze léčit přípravkem INCIVO. Na základě těchto testů lze provést rozhodnutí o léčbě. Lékař bude sledovat Vaši časnou odpověď na léčbu a kolik viru máte v krvi. Pokud léčba neúčinkuje, může lékař léčivý přípravek vysadit. Vysadí-li lékař INCIVO, nesmí se začít užívat znovu.
- aby zkontroloval, zda máte anemii (snížení počtu červených krvinek).
- aby zkontroloval změny, ke kterým dochází v počtu krvinek nebo složení krve. To lze poznat z výsledků krevních testů. Lékař Vám to vysvětlí. Příklady jsou: krevní obraz, hladiny hormonu štítné žlázy (žláza na krku, která kontroluje metabolismus), jaterní a ledvinové testy.

INCIVO bylo užito pouze u omezeného množství pacientů starších 65 let. Patříte-li do této věkové skupiny, poraďte se o užití přípravku INCIVO se svým lékařem.

Děti a dospívající

INCIVO není určeno k použití u dětí a dospívajících, protože u pacientů do 18 let věku nebylo dostatečně studováno.

Další léčivé přípravky a INCIVO

INCIVO může ovlivňovat jiné léčivé přípravky nebo jiné léčivé přípravky mohou ovlivňovat INCIVO. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z dále uvedených léčivých přípravků:

Léčivý přípravek (název léčivé látky)	Účinek přípravku
flekainid, propafenon	k léčbě některých poruch srdce jako je nepravidelný tlukot srdce (antiarytmika)
alfentanil, fentanyl	k léčbě bolesti (analgetika) nebo během chirurgického zákroku k navození spánku

digoxin, intravenózní lidokain	k léčbě některých poruch srdce jako je nenormální tlukot srdce (antiarytmika)
klarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin	k léčbě bakteriálních infekcí (antibiotika)
warfarin, dabigatran	k prevenci srážení krve (antikoagulancia)
escitalopram, trazodon	k léčbě poruch nálady (antidepresiva)
metformin	k léčbě cukrovky (antidiabetika)
domperidon	k léčbě zvracení a nevolnosti (antiemetika)
itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	k léčbě plísňových infekcí (antimykotika)
kolchicin	k léčbě zánětlivé artritidy (antiuratika)
rifabutin	k léčbě některých infekcí (antituberkulotika)
alprazolam, midazolam podávaný injekčně	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti (benzodiazepiny)
zolpidem	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti (ne-benzodiazepinová sedativa)
amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	ke snížení tlaku krve (blokátory kalciových kanálů)
maravirok	k léčbě HIV infekce (antagonisté CCR5)
budesonid, inhalační/nasální flutikason, dexamethason užívaný ústy nebo injekčně	k léčbě astmatu nebo zánětlivých a autoimunitních onemocnění (kortikosteroidy)
bosentan	k léčbě onemocnění srdce a plic zvaného plicní arteriální hypertenze (antagonisté endotelinových receptorů)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	k léčbě HIV infekce (inhibitory HIV-proteázy)
abakavir, efavirenz, tenofovir-disoproxil-fumarát, zidovudin	k léčbě HIV infekce (inhibitory reverzní transkriptázy)
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	ke snížení hladin cholesterolu (inhibitory HMG CoA reduktázy)
všechny typy hormonální antikoncepce	hormonální kontraceptiva
léčivé přípravky na základě estrogenů	hormonální substituční léčba
cyklosporin, sirolimus, takrolimus	k potlačení imunitního systému (imunosupresiva), léčivé přípravky užívané u některých revmatických chorob nebo k zabránění problémům s transplantovanými orgány
salmeterol	ke zlepšení dýchání u astmatu (inhalační beta mimetika)
repaglinid	k léčbě cukrovky typu II (antidiabetikum)
methadon	k léčbě závislosti na opiátech
sildenafil, tadalafil, vardenafil	k léčbě erektilní dysfunkce nebo k léčbě onemocnění srdce a plic zvaného plicní arteriální hypertenze (inhibitory PDE-5)

INCIVO s jídlem a pitím

INCIVO je nutno vždy užívat spolu s jídlem. Jídlo je důležité, aby se do Vašeho těla dostaly správné hladiny léku.

Těhotenství a kojení

Jste-li **těhotná**, nesmíte INCIVO užívat. INCIVO je nutno užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. Ribavirin může poškodit Vaše nenarozené dítě. Je proto nezbytně nutné, abyste během této léčby dodržovala veškerá opatření k zabránění početí.

Pokud otěhotníte Vy nebo Vaše partnerka během užívání přípravku INCIVO nebo měsíc po jeho ukočení, je nutno okamžitě navštívit lékaře (viz bod „Opatření k zabránění těhotenství pro muže a ženy“ níže).

Pokud **kojíte**, musíte před zahájením užívání přípravku INCIVO přestat s kojením. Není známo, zda se telaprevir, léčivá látka přípravku INCIVO, nachází v mateřském mléce.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Opatření k zabránění těhotenství pro muže a ženy

Protože INCIVO je nutno užívat v kombinaci s ribavirinem a ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě, musejí pacientky i pacienti dbát **zvláštních opatření** k zabránění těhotenství. Jakákoli metoda kontroly početí může selhat, proto musíte Vy i Váš partner **během léčby přípravkem INCIVO a po ní** užívat alespoň dvě účinné metody k zabránění početí. Po ukončení léčby přípravkem INCIVO se při pokračování antikoncepčních opatření řiďte příbalovou informací ribavirinu.

Pacientky v plodném věku a jejich partneři

Hormonální antikoncepce nemusí být během užívání přípravku INCIVO spolehlivá. Proto musíte Vy a Váš partner během užívání přípravku INCIVO a 2 měsíce po něm užívat dvě jiné metody kontroly početí.

Přečtěte si příbalové informace peginterferonu alfa a ribavirinu, kde naleznete další informace.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří pacienti mohou omdlévat nebo mít během léčby přípravkem INCIVO problémy se zrakem. Neříďte nebo neobsluhujte stroje, pokud je Vám během užívání přípravku INCIVO na omdlení nebo máte problémy se zrakem. Další informace naleznete v příbalových informacích peginterferonu alfa a ribavirinu.

INCIVO obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,3 mg sodíku v jedné tabletě, což je nutno zohlednit u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku. Oznamte svému lékaři, pokud musíte kontrolovat svůj příjem sodíku a dodržujte dietu s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se INCIVO užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Návod ke správnému užívání

Lékař rozhodne, který dávkovací režim je pro Vás vhodný.

Doporučený dávkovací režim je:

- **3 tablety** přípravku INCIVO dvakrát denně (ráno a večer) spolu s jídlem. Celková dávka je 6 tablet za den.
- **3 tablety** přípravku INCIVO **každých 8 hodin spolu s jídlem**. Celková dávka je 6 tablet za den.

Pokud trpíte současně infekcí virem hepatitidy C a virem lidské imunodeficiency, a užíváte efavirenz, je doporučený dávkovací režim přípravku INCIVO **3 tablety každých 8 hodin s jídlem**.

INCIVO musíte vždy užívat s jídlem; což je důležité, aby se do těla dostalo náležité množství léčivého přípravku. Dávku přípravku INCIVO nesmíte snižovat. Tablety polykejte celé. Před spolknutím tablety nekousejte, nerozlamujte nebo nerozpouštějte. Máte-li problém s jejich polykáním, poraďte se se svým lékařem.

Vzhledem k tomu, že se INCIVO vždy užívá spolu s peginterferonem alfa a ribavirinem, seznamte se, prosím, s dávkováním těchto léčivých přípravků v jejich příbalových informacích. Potřebujete-li pomoci, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

INCIVO užívejte spolu s peginterferonem alfa a ribavirinem po 12 týdnů. Celková doba léčby peginterferonem alfa a ribavirinem kolísá mezi 24 a 48 týdnů v závislosti na odpovědi na léčbu a na tom, zda jste už byl(a) léčen(a) dříve. Lékař Vám bude kontrolovat hladiny viru v krvi ve 4. a 12. týdnu, aby stanovil délku trvání léčby. Celková doporučená doba léčby u pacientů po transplantaci jater je 48 týdnů. Poraďte se se svým lékařem a dodržujte doporučenou délku léčby.

Pokud lékař ukončí léčbu přípravkem INCIVO kvůli nežádoucím účinkům nebo protože léčba neúčinkuje, nelze léčbu znovu zahájit.

Otevření dětského bezpečnostního uzávěru



Plastová lahvička se dodává s dětským bezpečnostním uzávěrem a měla by být otevřena následovně:

- Zatlačte plastový šroubovací uzávěr směrem dolů a současně uzávěrem otáčejte proti směru hodinových ručiček.
- Sejměte odšroubovaný uzávěr.

Jestliže jste užil(a) více přípravku INCIVO, než jste měl(a)

Okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka s žádostí o radu.

V případě předávkování se může vyskytnout nevolnost, bolesti hlavy, průjem, snížení chuti k jídlu, abnormální chuť a zvracení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít INCIVO

Užíváte-li INCIVO dvakrát denně (ráno a večer)

Pokud si vzpomenete **do 6 hodin**, okamžitě užijte tři tablety. Tablety vždy užívejte s jídlem. Pokud si vzpomenete **po více než 6 hodinách**, vynechte jednu dávku a další si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Užíváte-li INCIVO každých 8 hodin

Pokud si vzpomenete **do 4 hodin**, okamžitě užijte dvě tablety. Tablety vždy užívejte s jídlem. Pokud si vzpomenete **po více než 4 hodinách**, vynechte jednu dávku a další si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat INCIVO

Dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a), pokračujte v užívání přípravku INCIVO, aby se zajistil stálý účinek léku proti viru. Pokud lékař léčbu ukončil, nesmí se léčba přípravkem INCIVO znovu zahajovat.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vyrážka

U pacientů užívajících INCIVO se často objevila svědivá kožní vyrážka. Vyrážka je většinou mírná nebo středně závažná, ale může být také závažná a/nebo život ohrožující nebo se na závažnou a/nebo život ohrožující může zhoršit. Vzácně mohou pacienti mít spolu s vyrážkou i jiné příznaky, které mohou být známkou závažné kožní reakce.

Objeví-li se u Vás kožní vyrážka, okamžitě kontaktujte lékaře.

Okamžitě vyhledejte lékaře také:

- pokud se vyrážka zhorší NEBO
- pokud se spolu s vyrážkou objeví další příznaky jako:
 - horečka
 - únava
 - otok obličeje
 - otok lymfatických uzlin NEBO
- pokud máte rozsáhlou vyrážku s olupující se kůží, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, bolestivými puchýři na kůži a puchýřky v ústech, očích a/nebo na genitáliích.

Lékař musí vyrážku prohlédnout, aby mohl určit, jak ji léčit. Lékař může ukončit Vaši léčbu. Je-li léčba lékařem ukončena, nesmí se INCIVO začít znovu užívat.

Okamžitě vyhledejte lékaře také, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- únava, slabost, dušnost, točení hlavy a/nebo pocit rychlého bušení srdce. Může se jednat o příznaky anemie (sníženého počtu červených krvinek);
- mdloba;
- bolestivý zánět kloubů většinou na noze (dna);
- problémy se zrakem;
- krvácení z konečníku;
- otok obličeje.

Četnosti nežádoucích účinků spojených s přípravkem INCIVO jsou uvedeny dále.

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 z 10 osob):

- nízký počet červených krvinek (anemie);
- nevolnost, průjem, zvracení;
- zduření cév v konečníku nebo řitním otvoru (hemoroidy), bolest konečníku nebo řiti;
- kožní vyrážka a svědění kůže.

Časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 z 10 osob):

- plísňová infekce úst;
- nízký počet krevních destiček, snížení počtu lymfocytů (druh bílých krvinek), snížení činnosti štítné žlázy, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, snížení hladiny draslíku v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi;
- změna chuti;
- mdloba;
- svědění řitního otvoru nebo jeho okolí, krvácení z řitního otvoru nebo jeho okolí, malé trhlinky v kůži, která obklopuje řitní otvor, které mohou způsobovat bolest a/nebo krvácení při stolici (defekaci);
- červená rozpraskaná suchá šupinatá kůže (ekzém), vyrážka doprovázená červenou popraskanou suchou olupující se kůží (exfoliativní vyrážka);
- otok obličeje, otok paží a/nebo nohou (edém);
- abnormální chuť přípravku.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 ze 100 osob):

- zvýšení kreatininu v krvi;
- bolestivý zánět kloubů většinou na noze (dna);
- poškození očního pozadí (sítnice);
- zánět konečníku a řiti;
- zánět slinivky břišní

- závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mizních uzlin, zvýšením počtu eosinofilů (druh bílých krvinek), účinky na játra, ledviny nebo plíce (reakce zvaná DRESS);
- puchýřky (kopřivka).
- dehydratace. Znamky a příznaky dehydratace zahrnující žízeň, sucho v ústech, sníženou četnost močení nebo objem moči a tmavě zbarvenou moč. V průběhu užívání kombinované léčby přípravkem INCIVO je důležité přijímat dostatek tekutin.

Vzácné nežádoucí účinky (postihují méně než 1 z 1 000 osob):

- hodně rozšířená závažná vyrážka s loupající se pokožkou, která může být provázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýřky v ústech, očích a/nebo na genitáliích (Stevens-Johnsonův syndrom).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Seznamte se také s nežádoucími účinky uvedenými v příbalových informacích peginterferonu alfa a ribavirinu.

5. Jak INCIVO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

INCIVO je nutno uchovávat v původní lahvičce. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Lahvička obsahuje jeden nebo dva sáčky s vysoušedlem, které uchovávají tablety suché. Toto vysoušedlo z lahvičky neodstraňujte. Vysoušedlo se nepolyká.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co INCIVO obsahuje

Léčivou látkou je telaprevirum. Jedna tableta přípravku INCIVO obsahuje telaprevirum 375 mg. Další pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

acetátosukcinát hypromelosy, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-stearyl-fumarát

Potah tablety

polyvinylalkohol, makrogol, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172)

Jak INCIVO vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná tableta. Žlutá tableta ve tvaru tobolky o délce přibližně 20 mm označená na jedné straně „T375“.

INCIVO je dostupné v baleních obsahujících jednu lahvičku nebo 4 lahvičky v krabičce. Každá lahvička obsahuje jeden nebo dva sáčky, které udržují tablety suché (vysoušedlo). Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Výrobce

Janssen-Cilag SpA,
Via C. Janssen,
041 00 Borgo San Michele,
Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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.
Oreškovićeve 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 7900

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. Hłzecka 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-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Ostatní zdroje informací

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

Léčivý přípravek již není registrován