

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INCIVO 375 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 375 mg τελαπρεβίρης.

Έκδοχο: 2,3 mg νατρίου ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινα δισκία σχήματος κάψουλας, μήκους περίπου 20 mm, με την επισήμανση "T375" στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INCIVO, σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C γονοτύπου 1, σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης):

- οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία,
- οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη) σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων που παρουσιάζουν υποτροπή, των ασθενών με μερική ανταπόκριση και των ασθενών με μηδενική ανταπόκριση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το INCIVO πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Δοσολογία

Το INCIVO, 1.125 mg (τρία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 375 mg) πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα μαζί με τροφή. Εναλλακτικά, μπορούν να λαμβάνονται από το στόμα 750 mg (δύο δισκία των 375 mg) κάθε 8 ώρες μαζί με την τροφή. Η συνολική ημερήσια δόση είναι 6 δισκία (2.250 mg). Η λήψη του INCIVO χωρίς τροφή ή χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το διάστημα μεταξύ των δόσεων μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της τελαπρεβίρης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του INCIVO.

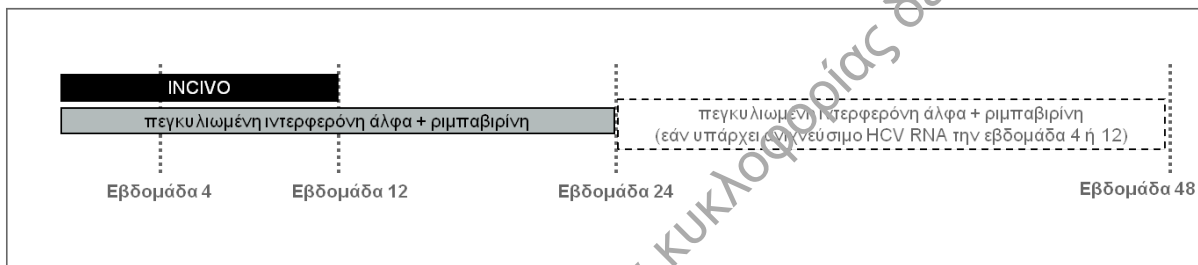
Το INCIVO πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή -2b. Παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε τις παραγράφους 4.4 και 5.1 σχετικά με την επιλογή της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a ή -2b. Για ειδικές οδηγίες όσον αφορά τη δοσολογία της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης, πρέπει να συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Διάρκεια της θεραπείας - Ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία

Η θεραπεία με το INCIVO πρέπει να ξεκινήσει σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη και να χορηγηθεί επί 12 εβδομάδες (βλέπε εικόνα 1).

- Οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ριβονουκλεϊκό οξύ του ιού της ηπατίτιδας C (HCV RNA) (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12, λαμβάνουν μόνο το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης για 12 εβδομάδες επιπλέον, για συνολικό διάστημα θεραπείας 24 εβδομάδων.
- Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA είτε την εβδομάδα 4 είτε την εβδομάδα 12, λαμβάνουν μόνο το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης για 36 εβδομάδες επιπλέον, για συνολικό διάστημα θεραπείας 48 εβδομάδων.
- Για όλους τους ασθενείς με κίρρωση, ανεξάρτητα από το αν το HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) είναι μη ανιχνεύσιμο τις εβδομάδες 4 ή 12, συνιστάται να χορηγηθεί μόνο ο συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης για 36 εβδομάδες επιπλέον, για συνολικό διάστημα θεραπείας 48 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 5.1).

Εικόνα 1: Διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία

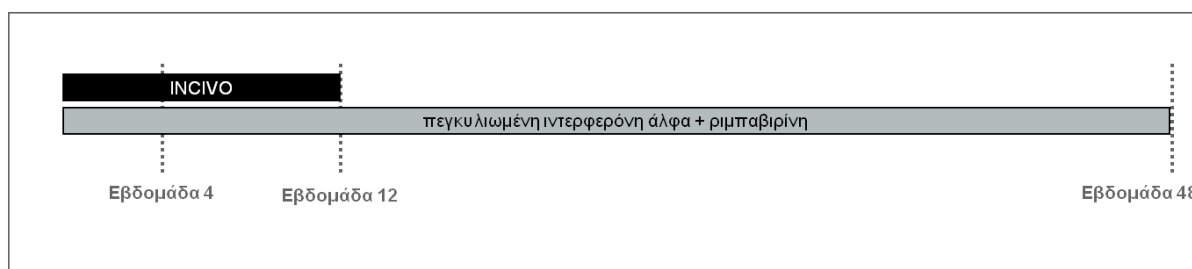


Τα επίπεδα του HCV RNA πρέπει να ελέγχονται τις εβδομάδες 4 και 12 για να προσδιορισθεί η διάρκεια της θεραπείας. Στις μελέτες Φάσης 3, χρησιμοποιήθηκε η ευαίσθητη μέθοδος PCR πραγματικού χρόνου, με όριο ποσοτικοποίησης 25 IU/ml και όριο ανίχνευσης τα 10-15 IU/ml για να προσδιορισθεί εάν τα επίπεδα HCV RNA ήταν μη ανιχνεύσιμα (μη ανιχνεύσιμος στόχος) (βλέπε παράγραφο 5.1). Ανιχνεύσιμο HCV RNA κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο για το “μη ανιχνεύσιμο” (μη ανιχνεύσιμος στόχος), για τη λήψη απόφασης σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή διάρκεια θεραπείας και υψηλότερα ποσοστά υποτροπής. Βλέπε τον Πίνακα 1 για Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διακοπή της Θεραπείας με το INCIVO, την Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη Ριμπαβιρίνη.

Διάρκεια της θεραπείας – Ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, με ιστορικό μερικής ή μηδενικής ανταπόκρισης

Η θεραπεία με το INCIVO πρέπει να ξεκινήσει σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη και να χορηγηθεί επί 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη στη συνέχεια μόνο από το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης (χωρίς INCIVO) για συνολικό διάστημα θεραπείας 48 εβδομάδων (βλέπε εικόνα 2).

Εικόνα 2: Διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, με ιστορικό μερικής ή μηδενικής ανταπόκρισης



Τα επίπεδα του HCV RNA πρέπει να ελέγχονται τις εβδομάδες 4 και 12. Βλέπε τον Πίνακα 1 για Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διακοπή της Θεραπείας με INCIVO, Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και Ριμπαβιρίνη

Για όλους τους ασθενείς

Δεδομένου ότι δεν είναι καθόλου πιθανό ασθενείς με μη ικανοποιητικές ανταποκρίσεις στον ιό να επιτύχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virologic response, SVR), συνιστάται στους ασθενείς με επίπεδα HCV RNA > 1.000 IU/ml την εβδομάδα 4 ή την εβδομάδα 12 να διακόψουν τη θεραπεία (αναφερθείτε στον πίνακα 1).

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες οδηγίες για την διακοπή της θεραπείας με INCIVO, Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και Ριμπαβιρίνη		
Φαρμακευτικά προϊόντα	HCV RNA > 1.000 IU/ml την εβδομάδα 4 της θεραπείας^a	HCV RNA > 1.000 IU/ml την εβδομάδα 12 της θεραπείας^a
INCIVO	Διακόψτε οριστικά	Ολοκλήρωση της θεραπείας με το INCIVO
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και Ριμπαβιρίνη	Διακόψτε οριστικά	

^a θεραπεία με INCIVO, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να μην εφαρμόζονται με τον ίδιο τρόπο όταν έχει προηγηθεί lead-in θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη πριν την έναρξη της θεραπείας με INCIVO (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε μελέτες Φάσης 3, κανείς από τους ασθενείς με HCV RNA > 1.000 IU/ml είτε την εβδομάδα 4 είτε την εβδομάδα 12 δεν επέτυχε SVR με συνέχιση της θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Σε μελέτες Φάσης 3, σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, 4/16 (25%) ασθενείς με επίπεδα HCV RNA μεταξύ 100 IU/ml και 1.000 IU/ml την εβδομάδα 4 πέτυχαν SVR. Σε ασθενείς με HCV RNA μεταξύ 100 IU/ml και 1.000 IU/ml την εβδομάδα 12, 2/8 (25%) πέτυχαν SVR.

Σε ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης, πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να διεξαχθεί ένας επιπλέον έλεγχος HCV RNA μεταξύ των εβδομάδων 4 και 12. Αν η συγκέντρωση του HCV RNA είναι > 1.000 IU/ml, η χορήγηση του INCIVO, της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης πρέπει να διακοπεί.

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για συνολικά 48 εβδομάδες, η χορήγηση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης πρέπει να διακοπεί εάν το HCV RNA είναι ανιχνεύσιμο την εβδομάδα 24 ή την εβδομάδα 36.

Το INCIVO πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, προκειμένου να αποφευχθεί η αποτυχία της θεραπείας.

Προκειμένου να αποφευχθεί η αποτυχία της θεραπείας, δεν πρέπει να μειωθεί η δόση του INCIVO ή να διακοπεί η χορήγησή του.

Εάν η θεραπεία με το INCIVO διακοπεί λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή λόγω ανεπαρκούς ιολογικής ανταπόκρισης, η θεραπεία με το INCIVO δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου.

Αναφερθείτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης για κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά στην τροποποίηση, την προσωρινή ή οριστική διακοπή ή την επανέναρξη της χορήγησης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα, σε περίπτωση που η παράλειψη της δόσης του INCIVO γίνει εντός 6 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης του, πρέπει να δοθεί στους ασθενείς η οδηγία να λάβουν τη δόση του INCIVO που τους συνταγογραφήθηκε μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατόν. Εάν η παράλειψη της δόσης γίνει αντιληπτή σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών από το χρόνο της κανονικής λήψης του INCIVO, δεν πρέπει να ληφθεί η δόση που παραλείφθηκε και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το κανονικό δοσολογικό του σχήμα.

Όταν χορηγείται κάθε 8 ώρες, σε περίπτωση που η παράλειψη της δόσης του INCIVO γίνει εντός 4 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης του, πρέπει να δοθεί στους ασθενείς η οδηγία να λάβουν τη δόση του INCIVO που τους συνταγογραφήθηκε μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατόν. Εάν η παράλειψη της δόσης γίνει αντιληπτή σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών από το χρόνο της κανονικής λήψης του INCIVO, δεν πρέπει να ληφθεί η δόση που παραλείφθηκε και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το κανονικό δοσολογικό του σχήμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση του INCIVO σε ασθενείς με HCV και μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$) (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς χωρίς HCV λοίμωξη, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μεταβολή της έκθεσης στην τελαπρεβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του INCIVO σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του INCIVO σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Αναφερθείτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για ασθενείς με $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το INCIVO δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμολογία ≥ 7 , στάδιο B ή C κατά Child-Pugh) ή μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια (ασκίτη, πυλαία υπερτασική αιμορραγία, εγκεφαλοπάθεια και/ή ίκτερο άλλο από του Συνδρόμου Gilbert, βλέπε παράγραφο 4.4). Η τροποποίηση της δόσης του INCIVO δεν απαιτείται όταν χορηγείται σε ασθενείς με ηπατίτιδα C με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμολογία 5-6, στάδιο A κατά Child-Pugh).

Αναφερθείτε επίσης στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη, οι οποίες αντενδείκνυνται σε ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh ≥ 6 .

Ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) τύπου 1

Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/HIV-1 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως οι ασθενείς με λοίμωξη από HCV μόνο. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά υπόψη, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με σχήμα που βασίζεται σε εφαιβιρένζη πρέπει να λαμβάνουν 1.125 mg INCIVO κάθε 8 ώρες. Για τα αποτελέσματα σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV, βλέπε παράγραφο 5.1.

Ασθενείς με ηπατικό μόσχευμα χωρίς κίρρωση

Η θεραπεία με το INCIVO πρέπει να ξεκινήσει σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη και να χορηγηθεί επί 12 εβδομάδες με επιπλέον 36 εβδομάδες πεγκυλιωμένη

ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μόνο, για συνολικό διάστημα θεραπείας 48 εβδομάδων. Καμία προσαρμογή της δόσης του INCIVO δεν απαιτείται για ασθενείς με ηπατικό μόσχευμα σε σταθερή κατάσταση (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Μια χαμηλότερη δόση ριμπαβιρίνης (600 mg/ημέρα) κατά την έναρξη θεραπείας με το INCIVO συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά την έναρξη και τη διακοπή της θεραπείας με INCIVO, δόσεις συγχωρηγούμενων τακρολίμους ή κυκλοσπορίνης A πρέπει να προσαρμοστούν σημαντικά (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5, Ανοσοκατασταλτικά).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του INCIVO σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών με HCV λοίμωξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INCIVO σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα (π.χ. οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν, να θρυμματίζουν ή να διαλύουν το δισκίο).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συγχωρήγηση με δραστικές ουσίες των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από το CYP3A και οι υψηλές συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάματα. Οι δραστικές αυτές ουσίες περιλαμβάνουν την αλφουζοσίνη, αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, κινιδίνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σιζαπριδία, πιμοζιδή, παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη), λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σιλντεναφίλη ή τανταλαφίλη (μόνο όταν χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης), κετιαπίνη και από στόματος χορηγούμενες μιδαζολάμη ή τριαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση με αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ia ή III, εκτός από την ενδοφλέβια χορηγούμενη λιδοκαΐνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση του INCIVO με δραστικές ουσίες, που επάγουν έντονα το CYP3A, όπως η ριφαμπικίνη, το υπερικό βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη και η φαινοβαρβιτάλη και συνεπώς μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση και απώλεια αποτελεσματικότητας του INCIVO.

Αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης για τον κατάλογο των αντενδείξεών τους, καθώς το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και την ριμπαβιρίνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρό εξάνθημα

Σοβαρές, πιθανώς απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO. Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (toxic epidermal necrolysis, TEN), συμπεριλαμβανομένης εκείνης με θανατηφόρο έκβαση, έχει παρατηρηθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.8). Θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με εξελισσόμενο εξάνθημα και συστηματικά συμπτώματα που συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO αφού είχε διαπιστωθεί σοβαρή δερματική αντίδραση.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3, σοβαρό εξάνθημα (κυρίως εκζεματώδες, κνησιμώδες και με εμπλοκή επιφάνειας μεγαλύτερης από το 50% του εμβαδού επιφάνειας σώματος) αναφέρθηκε στο 4,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα, και πιθανώς και η ριμπαβιρίνη, μπορεί να συμβάλλουν στη συχνότητα και τη σοβαρότητα του εξανθήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO.

Το 5,8% των ασθενών διέκοψαν τη λήψη μόνο του INCIVO λόγω εξανθημάτων και το 2,6% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO λόγω εξανθημάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης, εκ των οποίων κανείς δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω εξανθημάτων.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3, στο 0,4% των ασθενών υπήρχε υποψία για φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Από την κλινική εμπειρία με το INCIVO, ποσοστό χαμηλότερο από το 0,1% των ασθενών παρουσίασαν **Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)**. Όλες αυτές οι αντιδράσεις υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

Το DRESS εκδηλώνεται ως εξάνθημα με ηωσινοφιλία σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα του προσώπου και εμπλοκή εσωτερικών οργάνων (ήπατος, νεφρών, πνευμόνων). Μπορεί να εκδηλωθεί οποτεδήποτε μετά την έναρξη της θεραπείας, αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε μεταξύ της έκτης και της δέκατης εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας με το INCIVO.

Οι υπεύθυνοι συνταγογράφησης πρέπει να διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς είναι πλήρως ενήμεροι σχετικά με τον κίνδυνο σοβαρών εξανθημάτων και να συμβουλευθούν άμεσα τον υπεύθυνο συνταγογράφησης τους εάν αναπτύξουν νέο εξάνθημα ή παρατηρήσουν επιδείνωση υπάρχοντος. Όλα τα εξανθήματα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την εξέλιξη και μέχρι την πλήρη υποχώρησή τους. Για την πλήρη υποχώρηση του εξανθήματος μπορεί να απαιτηθούν αρκετές εβδομάδες. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της χορήγησης της θεραπείας συνδυασμού του INCIVO ώστε να αποφεύγεται πιθανή σύγχυση σχετικά με το ποιο φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει συμβάλλει σε μια σοβαρή δερματική αντίδραση. Σε περίπτωση σοβαρής δερματικής αντίδρασης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της διακοπής άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με το ήπιο έως μέτριο εξάνθημα, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8.

Οι συστάσεις όσον αφορά την παρακολούθηση των δερματικών αντιδράσεων και τη διακοπή του INCIVO, της ριμπαβιρίνης και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα παρατίθενται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα:

Έκταση και χαρακτηριστικά των Δερματικών Αντιδράσεων	Συστάσεις για την Παρακολούθηση των Δερματικών Αντιδράσεων και τη Διακοπή του INCIVO, της Ριμπαβιρίνης και της Πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα λόγω Σοβαρού Εξανθήματος
Ήπιο εξάνθημα: εντοπισμένο εξάνθημα και/ή δερματικό εξάνθημα με περιορισμένη διασπορά (μέχρι αρκετές μεμονωμένες εστίες στον οργανισμό)	Να παρακολουθείται ο ασθενής όσον αφορά την εξέλιξη ή τα συστηματικά συμπτώματα, μέχρι την πλήρη υποχώρηση του εξανθήματος

<p>Μέτριο εξάνθημα: Εξάνθημα διάχυτο σε $\leq 50\%$ του εμβαδού επιφανείας σώματος</p>	<p>Να παρακολουθείται ο ασθενής όσον αφορά την εξέλιξη ή τα συστηματικά συμπτώματα, μέχρι την πλήρη υποχώρηση του εξανθήματος. Συμβουλευθείτε έναν ειδικό στη δερματολογία.</p> <p>Για μέτριο εξάνθημα, που παρουσιάζει εξέλιξη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του INCIVO. Αν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του εξανθήματος εντός 7 ημερών μετά τη διακοπή της χορήγησης του INCIVO, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της ριμπαβιρίνης. Η διακοπή της χορήγησης της ριμπαβιρίνης μπορεί να πρέπει να γίνει νωρίτερα, αν επιδεινωθεί το εξάνθημα, παρά τη διακοπή της χορήγησης της τελαπρεβίρης. Η χορήγηση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα μπορεί να συνεχισθεί, εκτός εάν ενδείκνυται η διακοπή της για ιατρικούς λόγους.</p> <p>Για μέτριο εξάνθημα, το οποίο εξελίσσεται σε σοβαρό ($\geq 50\%$ εμβαδού επιφανείας σώματος), να διακοπεί οριστικά το INCIVO (βλέπε παρακάτω).</p>
<p>Σοβαρό εξάνθημα: Εξάνθημα το οποίο εκτείνεται σε $>50\%$ του εμβαδού επιφανείας σώματος ή το οποίο συσχετίζεται με φυσαλίδες, πομφόλυγες, εξελκώσεις άλλες πλην του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)</p>	<p>Οριστική διακοπή του INCIVO αμέσως. Συνιστάται να συμβουλευθείτε έναν ειδικό στη δερματολογία. Να παρακολουθείται η εξέλιξη των συστηματικών συμπτωμάτων μέχρι την πλήρη υποχώρηση του εξανθήματος.</p> <p>Μπορεί να συνεχισθεί η χορήγηση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση εντός 7 ημερών από τη διακοπή της χορήγησης του INCIVO, πρέπει να εξετασθεί εάν διαδοχικά ή ταυτόχρονα, θα διακοπούν προσωρινά ή οριστικά η ριμπαβιρίνη και/ή η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα. Εάν υπάρχει ιατρική ένδειξη, μπορεί να απαιτηθεί η πρωιμότερη προσωρινή ή οριστική διακοπή χορήγησης της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης.</p>
<p>Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος με συστηματικά συμπτώματα, εξελισσόμενου σοβαρού εξανθήματος, υποψίας ή διάγνωσης γενικευμένου πομφολυγώδους εξανθήματος, DRESS, συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) /τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης, πολύμορφου ερυθήματος</p>	<p>Οριστική και άμεση διακοπή του INCIVO, της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης. Συμβουλευθείτε έναν ειδικό στη δερματολογία.</p>

Το INCIVO, εάν διακοπεί λόγω δερματικής αντίδρασης, δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου. Αναφερθείτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης, για τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τα προϊόντα αυτά.

Αναιμία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3, η συνολική επίπτωση και η σοβαρότητα της αναιμίας αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με INCIVO σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης. Στο 34% των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO και στο 14% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης παρατηρήθηκαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης < 10 g/dl. Στο 8% των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO παρατηρήθηκαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης < 8,5 g/dl σε σύγκριση με το 2% των ασθενών που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης παρατηρείται κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων της θεραπείας ενώ τα ελάχιστα επίπεδα παρατηρούνται όταν ολοκληρώνεται η χορήγηση του INCIVO. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης βελτιώνονται βαθμιαία μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του INCIVO.

Η αιμοσφαιρίνη πρέπει να ελέγχεται τακτικά τόσο πριν τη χορήγηση της θεραπείας συνδυασμού με INCIVO όσο και κατά τη διάρκειά της (βλέπε παράγραφο 4.4, Εργαστηριακές εξετάσεις).

Η μείωση της δόσης ριμπαβιρίνης είναι η προτιμώμενη στρατηγική για την αντιμετώπιση της αναπτυσσόμενης από την αγωγή αναιμίας. Αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για πληροφορίες σχετικά με τη μείωση της δόσης και/ή τη διακοπή της ριμπαβιρίνης. Εάν η ριμπαβιρίνη διακοπεί οριστικά προκειμένου να αντιμετωπισθεί η αναιμία, πρέπει επίσης να διακοπεί οριστικά και το INCIVO. Εάν το INCIVO διακοπεί λόγω αναιμίας, οι ασθενείς μπορούν να εξακολουθήσουν να υποβάλλονται σε θεραπεία με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης. Η χορήγηση της ριμπαβιρίνης μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης της ριμπαβιρίνης. Η δόση του INCIVO δεν πρέπει να μειωθεί, και το INCIVO δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου αφού διακοπεί.

Απαιτήσεις όσον αφορά την κύηση και την αντισύλληψη

Επειδή το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη, οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις που ισχύουν για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα ισχύουν επίσης για τη θεραπεία συνδυασμού.

Σε όλα τα είδη πειραματόζωων που έχουν εκτεθεί στη ριμπαβιρίνη έχει παρατηρηθεί σημαντική τερατογενετική και/ή εμβρυοκτόνος δράση, συνεπώς απαιτείται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφευχθεί η κύηση σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών.

Γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες σύντροφοί τους καθώς και άνδρες ασθενείς και οι γυναίκες σύντροφοί τους πρέπει να εφαρμόζουν δύο αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCIVO και στη συνέχεια, όπως συνιστάται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης και όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να συνεχισθεί αλλά πιθανόν να μην είναι αξιόπιστη κατά τη διάρκεια της χορήγησης του INCIVO και για δύο μήνες μετά τη διακοπή της χορήγησης του INCIVO (βλέπε παράγραφο 4.5). Κατά τη διάρκεια του χρονικού αυτού διαστήματος, οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εφαρμόζουν δύο αποτελεσματικές μη ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους. Δύο μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με INCIVO, η χρήση των ορμονικών αντισυλληπτικών σκευασμάτων είναι και πάλι κατάλληλη, ως μία από τις δύο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης που απαιτούνται.

Για επιπλέον πληροφορίες, βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.6.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης, που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, έδειξαν μέτρια επίδραση της τελαπρεβιρίνης χορηγούμενης σε δόση 1.875 mg κάθε 8 ώρες στο διάστημα QTcF με προσαρμοσμένη με εικονικό φάρμακο μέση μέγιστη αύξηση 8,0 msec (90% CI: 5,1-10,9) (βλέπε παράγραφο 5.1). Η έκθεση στη δόση αυτή ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση των ασθενών με λοίμωξη HCV, οι οποίοι

έλαβαν δόση 750 mg INCIVO κάθε 8 ώρες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Η εν δυνάμει κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών δεν είναι σαφής.

Το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με τα αντιαρρυθμικά της Κατηγορίας Ic προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη, συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης κλινικής και ηλεκτροκαρδιογραφικής (ΗΚΓ) παρακολούθησης.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του INCIVO ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT και τα οποία αποτελούν υποστρώματα του CYP3A, όπως είναι η ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κετοκοναζόλη, τακρολίμους, σαλμετερόλη, (βλέπε παράγραφο 4.5). Η συγχορήγηση του INCIVO με δομπεριδόνη πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5). Το INCIVO μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των σχετιζόμενων με αυτά καρδιακών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Στην περίπτωση που η συγχορήγηση των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων με το INCIVO κριθεί απολύτως απαραίτητη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου με ΗΚΓ. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.3 για τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αντενδείκνυται να συγχορηγηθούν με το INCIVO.

Η χρήση του INCIVO πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με συγγενή παράταση του διαστήματος QT ή οικογενειακό ιστορικό συγγενούς παράτασης του διαστήματος QT ή αιφνιδίου θανάτου. Σε περίπτωση που η θεραπεία με το INCIVO στους ασθενείς αυτούς κρίνεται απολύτως απαραίτητη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου με ΗΚΓ.

Το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς με:

- ιστορικό επίκτητης παράτασης του διαστήματος QT
- κλινικά σημαντική βραδυκαρδία (εμμένουσα καρδιακή συχνότητα < 50 bpm)
- ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
- ανάγκη χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, αλλά ο μεταβολισμός των οποίων δεν εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 (π.χ. μεθαδόνη, βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, με διεξαγωγή, μεταξύ άλλων, αξιολογήσεων του ΗΚΓ.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με το INCIVO και κατά τη διάρκεια αυτής, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησταιμία και υποασβεστιαμία) πρέπει να ελέγχονται και να αποκαθίστανται, εάν είναι απαραίτητο.

Χρήση σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο

Εντοπίστηκαν υπολευκωματιναιμία και χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων ως προγνωστικοί παράγοντες σοβαρών επιπλοκών ηπατοπάθειας καθώς επίσης και θεραπειών που βασίζονται στην ιντερφερόνη (π.χ., αντιροπουμένη ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις). Επιπρόσθετα, υψηλά ποσοστά αναιμίας έχουν παρατηρηθεί όταν χρησιμοποιείται το INCIVO μαζί με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά. Το INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αιμοπετάλια < 90.000/mm³ και ή αλβουμίνη < 3,3 g/dl. Όταν χρησιμοποιείται το INCIVO σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο συνιστάται η πολύ στενή παρακολούθηση και η έγκαιρη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Τα επίπεδα του HCV RNA πρέπει να παρακολουθούνται τις εβδομάδες 4 και 12 και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε επίσης τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή του INCIVO, παράγραφο 4.2).

Οι παρακάτω εργαστηριακές αξιολογήσεις (πλήρες αιμοδιάγραμμα με λευκοκυτταρικό τύπο, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη ορού, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, TSH, ουρικό οξύ) πρέπει να διεξάγονται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού με INCIVO.

Στη συνέχεια παρατίθενται τα συνιστώμενα επίπεδα τιμών κατά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού με το INCIVO:

- Αιμοσφαιρίνη: ≥ 12 g/dl (γυναίκες), ≥ 13 g/dl (άνδρες)
- Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Επαρκώς ελεγχόμενη λειτουργία του θυρεοειδούς (TSH)
- Υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 ml/min
- Κάλιο $\geq 3,5$ mmol/l
- Αλβουμίνη $> 3,3$ g/dl

Οι αιματολογικές αξιολογήσεις (συμπεριλαμβανομένου του λευκοκυτταρικού τύπου) συνιστάται να διεξάγονται τις εβδομάδες 2, 4, 8 και 12 όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι βιοχημικές αξιολογήσεις (ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη ορού, ουρικό οξύ, ηπατικά ένζυμα, χολερυθρίνη, TSH) συνιστάται να διεξάγονται το ίδιο συχνά με τις αιματολογικές αξιολογήσεις ή όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και την ριμπαβιρίνη, συμπεριλαμβανομένων των απαιτήσεων για τεστ κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Χρήση του INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b

Όλες οι μελέτες Φάσης 3 διεξήχθησαν με χορήγηση του συνδυασμού της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a με INCIVO και ριμπαβιρίνη. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία είτε με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a/ριμπαβιρίνη (n = 80), είτε με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη (n = 81) σε συνδυασμό με το INCIVO, σε μια μελέτη ανοικτού σχεδιασμού, είχαν συγκρίσιμα ποσοστά SVR. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b παρουσίασαν συχνότερα ιολογική διαφυγή και ήταν λιγότερο πιθανό να ικανοποιήσουν τα κριτήρια για λήψη θεραπείας με βραχύτερη διάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά

Το INCIVO δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία και πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη. Συνεπώς, πρέπει να συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με το INCIVO.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την επαναχορήγηση θεραπείας σε ασθενείς στους οποίους θεραπεία για τον ιό HCV που βασιζόταν σε αναστολείς πρωτεάσης NS3-4A έχει αποτύχει (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ανεπαρκής ιολογική ανταπόκριση

Σε ασθενείς με ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4, Εργαστηριακές εξετάσεις).

Χρήση του INCIVO στη θεραπεία άλλων γονοτύπων του HCV

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη θεραπεία ασθενών με άλλους γονότυπους του HCV εκτός από το γονότυπο 1. Συνεπώς, η χρήση του INCIVO σε ασθενείς με HCV λοίμωξη με γονότυπο διαφορετικό του 1 δεν συνιστάται.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 50 ml/min) ή σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αναφερθείτε στην παράγραφο 4.4 Εργαστηριακές εξετάσεις. Αναφερθείτε επίσης στην Περίληψη των

Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για ασθενείς με CrCL < 50 ml/min (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το INCIVO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία ≥ 10 κατά Child-Pugh C) ή μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια (ασκίτη, πυλαία υπερτασική αιμορραγία, εγκεφαλοπάθεια και/ή ίκτερο άλλο από του Συνδρόμου Gilbert) και δεν συνιστάται στους πληθυσμούς αυτούς.

Το INCIVO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HCV και με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 7-9 κατά Child-Pugh B). Σε ασθενείς με απουσία HCV λοίμωξης και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε μειωμένη έκθεση στην τελαπρεβίρη. Δεν έχει προσδιοριστεί η κατάλληλη δόση του INCIVO σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από ηπατίτιδα C με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς το INCIVO δεν συνιστάται στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη, οι οποίες πρέπει να συγχωρηγούνται με το INCIVO.

Ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων

Το INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, αξιολογήθηκε σε 74 ασθενείς με λοίμωξη HCV-1, μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος χωρίς κίρρωση που έλαβαν είτε τακρολίμους ή κυκλοσπορίνη A. Κατά την έναρξη της θεραπείας με INCIVO, οι δόσεις των συγχωρηγούμενων τακρολίμους ή κυκλοσπορίνης A πρέπει να μειωθούν σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης μιας παράτασης του διαστήματος μεταξύ των δόσεων του τακρολίμους, για να διατηρηθούν οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις του ανοσοκατασταλτικού στο πλάσμα. Μετά την ολοκλήρωση του INCIVO, οι δόσεις του τακρολίμους ή της κυκλοσπορίνης A χρειάζεται να αυξηθούν, και το διάστημα μεταξύ των δόσεων του τακρολίμους θα χρειαστεί να μειωθεί. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις τακρολίμους ή κυκλοσπορίνης A απ'ότι στην έναρξη της θεραπείας. Οι αλλαγές αυτές θα πρέπει να βασίζονται σε συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του τακρολίμους ή της κυκλοσπορίνης A στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το INCIVO. Για πληροφορίες για τη χρήση του INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με λοίμωξη HCV-1, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και για ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι ήταν λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και ήταν σε σταθερό σχήμα των ανοσοκατασταλτικών τακρολίμους ή κυκλοσπορίνης A, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.5, Ανοσοκατασταλτικά, 4.8 και 5.1.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα όσον αφορά στη θεραπεία ασθενών πριν ή κατά την περίοδο από τη μεταμόσχευση ήπατος ή άλλου οργάνου με το INCIVO σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και την ριμπαβιρίνη.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τελαπρεβίρης και αντιρετροϊκών παραγόντων έναντι του HIV είναι συχνές και θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά οι συστάσεις του πίνακα 2, στην παράγραφο 4.5.

Μεταξύ άλλων σχημάτων έναντι του HIV που μπορούν να χρησιμοποιηθούν (δεν περιορίζονται στα παρακάτω) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη: αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με υψηλή συχνότητα υπερχολερυθριναιμίας/ίκτηρου. Στη μελέτη HPC3008 (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1), παροδικές αυξήσεις της χολερυθρίνης βαθμού 3 (2,5 έως ≤ 5 X ULN) και βαθμού 4 (>5 X ULN) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCIVO παρατηρήθηκαν στο 39% και στο 22% των 59 ασθενών υπό αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, αντίστοιχα.

Εφαβιρένζη: με το συνδυασμό αυτό η δόση της τελαπρεβίρης πρέπει να αυξηθεί στα 1.125 mg τρεις φορές την ημέρα (κάθε 8 ώρες).

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HBV (ιό ηπατίτιδας Β)

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του INCIVO σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/HBV.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το INCIVO δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν τεκμηριωθεί στον πληθυσμό αυτό.

Θυρεοειδική νόσος

Αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με INCIVO, η οποία μπορεί να υποδεικνύει επιδείνωση ή υποτροπή προϋπάρχοντος ή προγενέστερου υποθυρεοειδισμού, ή πρώτη εμφάνιση υποθυρεοειδισμού (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα της TSH πρέπει να καθορίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με INCIVO και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα κλινικά, συμπεριλαμβανομένης πιθανής προσαρμογής της θεραπείας υποκατάστασης του θυρεοειδούς σε ασθενείς με προϋπάρχοντα υποθυρεοειδισμό (βλέπε παράγραφο 4.4, Εργαστηριακές εξετάσεις).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Η τελαπρεβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του σημαντικού για το μεταβολισμό φαρμάκων ενζύμου CYP3A4. Αυξημένες συστηματικές εκθέσεις αναμένονται όταν η τελαπρεβίρη συνδυάζεται με φάρμακα που μεταβολίζονται εκτενώς από αυτό το ένζυμο. Αναφερθείτε στην παράγραφο 4.3 για τον κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων που αντενδείκνυνται για χρήση με το INCIVO λόγω των πιθανώς απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή της πιθανής απώλειας της θεραπευτικής δράσης του INCIVO. Αναφερθείτε στην παράγραφο 4.5 για τις τεκμηριωμένες και άλλες πιθανώς σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα από τα συστατικά του INCIVO

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 2,3 mg νατρίου ανά δισκίο, το οποίο πρέπει να ληφθεί υπόψη από ασθενείς που υποβάλλονται σε δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τελαπρεβίρη μεταβολίζεται μερικώς στο ήπαρ από το CYP3A και αποτελεί υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Άλλα ένζυμα συμμετέχουν επίσης στο μεταβολισμό (βλέπε παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση του INCIVO με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A και/ή την P-gp μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της τελαπρεβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του INCIVO με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A και/ή την P-gp μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τελαπρεβίρης στο πλάσμα.

Το INCIVO είναι ένας ισχυρός, εξαρτώμενος από το χρόνο αναστολέας του CYP3A4 και αναστέλλει επίσης σημαντικά την P-gp. Η εξάρτηση από το χρόνο δείχνει ότι η αναστολή του CYP3A4 μπορεί να είναι πιο έντονη κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Μετά το τέλος της θεραπείας, μπορεί να χρειαστεί περίπου μία εβδομάδα για να εξαφανιστεί εντελώς η αναστολή. Η χορήγηση του INCIVO μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A ή της P-gp, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (π.χ. εσιταλοπράμη, ζολπιδέμη, αιθινυλοιστραδιόλη), δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επαγωγής μεταβολικών ενζύμων από την τελαπρεβίρη.

Η τελαπρεβίρη αναστέλλει τα πολυπεπίδια μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OATP) OATP1B1 και OATP2B1. Η ταυτόχρονη χορήγηση του INCIVO και φαρμάκων που μεταφέρονται από αυτούς τους μεταφορείς, όπως φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, μοζεντάνη και ρεπαγλινίδη πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε πίνακα 2). Η σιμβαστατίνη αντενδείκνυται λόγω της προβλεπόμενης σημαντικής αύξησης στην έκθεση που προκαλείται από πολλαπλούς μηχανισμούς.

Με βάση *in vitro* μελέτες, η τελαπρεβίρη μπορεί δυνητικά να αυξήσει στο πλάσμα τις συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από τους μεταφορείς εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)-1 και MATE2-K (βλέπε πίνακα 2).

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αντενδείξεις της ταυτόχρονης χρήσης (βλέπε παράγραφο 4.3)

Το INCIVO δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με δραστικές ουσίες, των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από το CYP3A και οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα συσχετίζονται με σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι καρδιακή αρρυθμία (δηλ. αμιοδαρόνη, αστεμιζόλη, βεπριδίλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, τερφεναδίνη) ή περιφερικό αγγειόσπασμο ή ισχαιμία (δηλ. διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη) ή μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης (δηλ. λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη) ή παρατεταμένη ή αυξημένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή (δηλ. κετιαπίνη, από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη ή τριαζολάμη) ή υπόταση ή καρδιακή αρρυθμία (δηλ. αλφουζοσίνη και σιλντεναφίλη για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).

Το INCIVO δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ia ή III, εκτός από τη λιδοκαΐνη σε ενδοφλέβια χορήγηση.

Το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με τα αντιαρρυθμικά της Κατηγορίας Ic προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη, συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης κλινικής και ηλεκτροκαρδιογραφικής (ΗΚΓ) παρακολούθησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη μειώνει την AUC της τελαπρεβίρης στο πλάσμα κατά περίπου 92%. Συνεπώς, το INCIVO δεν πρέπει να συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη.

Υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)

Οι συγκεντρώσεις της τελαπρεβίρης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν αν χορηγηθεί ταυτόχρονα με το φυτικό σκεύασμα υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*). Συνεπώς, τα φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο δεν πρέπει να συνδυάζονται με το INCIVO.

Καρβαμαζεπίνη, φαιντοΐνη και φαινοβαρβιτάλη

Η συγχωρήγηση με επαγωγείς μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη έκθεση της τελαπρεβίρης με κίνδυνο μικρότερης αποτελεσματικότητας. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A, όπως καρβαμαζεπίνη, φαιντοΐνη και φαινοβαρβιτάλη, αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ήπιοι και μέτριοι επαγωγείς του CYP3A

Οι ήπιοι και μέτριοι επαγωγείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγονται, ειδικότερα σε ασθενείς που στο παρελθόν ήταν μη ανταποκριθέντες (μερικώς ή καθόλου ανταποκριθέντες στο συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα/ριμπαβιρίνης), εκτός εάν δοθούν ειδικές δοσολογικές συστάσεις (αναφερθείτε στον πίνακα 2).

Άλλοι συνδυασμοί

Στον Πίνακα 2 παρέχονται οι δοσολογικές συστάσεις ως αποτέλεσμα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το INCIVO. Οι συστάσεις αυτές στηρίζονται είτε σε μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων (παρατίθενται με την ένδειξη *) είτε σε προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις λόγω του αναμενόμενου μεγέθους αλληλεπίδρασης και της δυνατότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή απώλεια αποτελεσματικότητας. Οι περισσότερες μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί με δόση τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες. Δεδομένου ότι το δοσολογικό σχήμα των 1.125 mg δύο φορές την ημέρα καταλήγει στην ίδια ημερήσια δόση με παρόμοιες φαρμακευτικές εκθέσεις στην τελαπρεβίρη, οι σχετικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αναμένεται να είναι παρόμοιες.

Η κατεύθυνση του βέλους (↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή) για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο στηρίζεται σε περιθώρια εμπιστοσύνης 90% με το γεωμετρικό μέσο να βρίσκεται εντός (↔) άνω (↑) ή κάτω (↓) του εύρους του 80-125%.

Πίνακας 2: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στη συγκέντρωση του INCIVO ή του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος και πιθανός μηχανισμός	Κλινικό σχόλιο
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
αλφαιτανύλη φαιτανύλη	↑ αλφαιτανύλη ↑ φαιτανύλη	Προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και των ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής) συνιστάται όταν η τελαπρεβίρη συγχορηγείται με αλφαιτανύλη ή φαιτανύλη, συμπεριλαμβανομένης της από στόματος, παρειακής, ρινικής χορήγησης και παρατεταμένης αποδέσμευσης διαδερμικής ή διαβληνογόνιας χορήγησης φαιτανύλης, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της φαιτανύλης ή της αλφαιτανύλης. Οι πιο σημαντικές επιδράσεις αναμένονται με τις από στόματος, τις ρινικές και τις παρειακές/υπογλώσσισιες μορφές της φαιτανύλης.
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Λιδοκαΐνη (ενδοφλέβια χορήγηση)	↑ λιδοκαΐνης αναστολή του CYP3A	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά την ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης για τη θεραπεία οξείας κοιλιακής αρρυθμίας.
διγοζίνη*	↑ διγοζίνης AUC ₀₋₂₄ 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) επίδραση στη διαβίβαση της P-gr στο έντερο	Σε πρώτη φάση πρέπει να συνταγογραφείται η χαμηλότερη δόση της διγοζίνης. Οι συγκεντρώσεις της διγοζίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιηθούν για την τιτλοποίηση της δόσης της διγοζίνης προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα.
ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
κλαριθρομυκίνη ερυθρομυκίνη τελιθρομυκίνη τρολεανδομυκίνη	↑ τελαπρεβίρης ↑ αντιβακτηριακών αναστολή του CYP3A	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το INCIVO. Με την κλαριθρομυκίνη και την ερυθρομυκίνη έχουν αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes). Παράταση του διαστήματος QT έχει αναφερθεί με την τελιθρομυκίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
βαρφαρίνη	↑ ή ↓ βαρφαρίνης ρύθμιση των μεταβολικών ενζύμων	Συνιστάται η παρακολούθηση του διεθνώς ομαλοποιημένου λόγου (INR) κατά τη συγχορήγηση της βαρφαρίνης με την τελαπρεβίρη.

δαβιγατράνη	↑ δαβιγατράνης ↔ τελαπρεβίρης επίδραση στη διαβίβαση της P-gr στο έντερο	Απαιτείται προσοχή. Συνιστάται η παρακολούθηση των εργαστηριακών και κλινικών παραμέτρων.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
καρβαμαζεπίνη*	↓ τελαπρεβίρης AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ καρβαμαζεπίνης AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) επαγωγή του CYP3A από την καρβαμαζεπίνη και αναστολή του CYP3A από την τελαπρεβίρη	Η συγχορήγηση με την καρβαμαζεπίνη αντενδείκνυται.
φαινοτοΐνη*	↓ τελαπρεβίρης AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ φαινοτοΐνης AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) επαγωγή του CYP3A από τη φαινοτοΐνη και αναστολή του CYP3A από την τελαπρεβίρη	Η συγχορήγηση με την φαινοτοΐνη αντενδείκνυται.
φαινοβαρβιτάλη	↓ τελαπρεβίρης ↑ ή ↓ φαινοβαρβιτάλης επαγωγή του CYP3A από τη φαινοβαρβιτάλη και αναστολή του CYP3A από την τελαπρεβίρη	Η συγχορήγηση με τη φαινοβαρβιτάλη αντενδείκνυται.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
εσιταλοπράμη*	↔ τελαπρεβίρης ↓ εσιταλοπράμης AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός	Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Οι δόσεις μπορεί να χρειαστεί να αυξηθούν όταν χορηγείται σε συνδυασμό με την τελαπρεβίρη.
τραζοδόνη	↑ τραζοδόνης αναστολή του CYP3A	Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, ζάλη, υπόταση και συγκοπή. Εάν η τραζοδόνη χορηγηθεί ταυτόχρονα με την τελαπρεβίρη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης της τραζοδόνης.
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
μετφορμίνη	↑ μετφορμίνης αναστολή MATE-1 και MATE2-K	Συνιστάται στενή παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μετφορμίνης κατά την έναρξη ή διακοπή του INCIVO σε ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη. Απαιτείται ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης.
ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ		
δομπεριδόνη	↑ δομπεριδόνης αναστολή του CYP3A	Η συγχορήγηση της δομπεριδόνης με το INCIVO πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΤΙΚΑ		
κετοконаζόλη* ιτρακοναζόλη ποσακοναζόλη βορικοναζόλη	<p>↑ κετοконаζόλης (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ κετοконаζόλης (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ τελαπρεβίρης (σε συνδυασμό με την κετοконаζόλη 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ ιτρακοναζόλης ↑ ποσακοναζόλης ↑ ή ↓ βορικοναζόλης</p> <p>Αναστολή του CYP3A. Λόγω του ότι εμπλέκονται πολλά ένζυμα στο μεταβολισμό της βορικοναζόλης, είναι δύσκολο να προβλεφθεί η αλληλεπίδραση με την τελαπρεβίρη.</p>	<p>Όταν απαιτείται η συγχρόνηση, δεν συνιστώνται υψηλές δόσεις ιτρακοναζόλης (> 200 mg/ημέρα) ή κετοконаζόλης (> 200 mg/ημέρα). Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση για την ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και βορικοναζόλη. Έχουν αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes) με τη βορικοναζόλη και την ποσακοναζόλη. Έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT με την κετοконаζόλη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν τελαπρεβίρη εκτός εάν η αξιολόγηση του λόγου οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση.</p>
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ		
κολχικίνη	↑ κολχικίνης αναστολή του CYP3A	<p>Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να χορηγείται κολχικίνη μαζί με INCIVO, λόγω του κινδύνου τοξικότητας της κολχικίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, συνιστάται διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη, ή πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο ένας περιορισμένος κύκλος θεραπείας κολχικίνης με μειωμένες δόσεις κολχικίνης.</p>
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
ριφαμπουτίνη	↓ τελαπρεβίρης ριφαμπουτίνης επαγωγή του CYP3A από τη ριφαμπουτίνη, αναστολή του CYP3A από την τελαπρεβίρη	<p>Η τελαπρεβίρη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική λόγω των μειωμένων συγκεντρώσεων. Η ταυτόχρονη χρήση της ριφαμπουτίνης και της τελαπρεβίρης δεν συνιστάται.</p>
ριφαμπικίνη*	↓ τελαπρεβίρης AUC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ ριφαμπικίνης επαγωγή του CYP3A από τη ριφαμπικίνη, αναστολή του CYP3A από την τελαπρεβίρη	<p>Η ταυτόχρονη χρήση της ριφαμπικίνης και της τελαπρεβίρης αντενδείκνυται.</p>
ΑΝΤΪΨΥΧΩΣΤΙΚΑ		
κετιαπίνη	Λόγω της αναστολής του CYP3A από την τελαπρεβίρη, αναμένεται να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις της κετιαπίνης.	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση INCIVO και κετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κετιαπίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα.</p>
BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ		
αλπραζολάμη*	↑ αλπραζολάμης AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	<p>Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία.</p>

παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης*	↑ μιδαζολάμης (ενδοφλέβιας) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	Η συγχορήγηση πρέπει να γίνεται σε πλαίσια που να διασφαλίζουν την κλινική παρακολούθηση και την κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της παρεντερικά χορηγούμενης μιδαζολάμης ιδιαίτερα εάν χορηγηθούν περισσότερες της μιας εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης. Η συγχορήγηση της από στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης ή της τριαζολάμης με την τελαπρεβίρη αντενδείκνυται.
από στόματος μιδαζολάμη*	↑ μιδαζολάμης (από το στόμα) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	
από στόματος τριαζολάμη	↑ τριαζολάμης αναστολή του CYP3A	
ζολπιδέμη (μη-βενζοδιαζεπινούχο κατασταλατικό)*	↓ ζολπιδέμης AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός	Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Μπορεί να απαιτηθεί η αύξηση της δόσης της ζολπιδέμης, προκειμένου να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα.
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
αμλοδιπίνη*	↑ αμλοδιπίνης AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) αναστολή του CYP3A	Απαιτείται προσοχή και πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της αμλοδιπίνης. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση.
διλτιαζέμη φελοδιπίνη νικαρδιπίνη νιφεδιπίνη νισολδιπίνη βεραπαμίλη	↑ αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου αναστολή του CYP3A και/ή επίδραση στη διαβίβαση της P-γρ στο έντερο	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ CCR5		
μαραβιρόκη*	↑ μαραβιρόκης AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Οι συγκεντρώσεις της τελαπρεβίρης δεν είναι πιθανόν να επηρεάζονται από τη συγχορήγηση της μαραβιρόκης (με βάση ιστορικά δεδομένα και την οδό απέκκρισης της τελαπρεβίρης).	Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχορηγείται με τελαπρεβίρη.
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Συστηματική χορήγηση δεξαμεθαζόνη	↓ τελαπρεβίρης επαγωγή του CYP3A	Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της τελαπρεβίρης. Συνεπώς, ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών φαρμάκων.
Εισπνεόμενα/ρινική χορήγηση φλουτικαζόνη βουδεσονίδη	↑ φλουτικαζόνης ↑ βουδεσονίδης αναστολή του CYP3A	Η συγχορήγηση της φλουτικαζόνης ή της βουδεσονίδης και της τελαπρεβίρης δεν συνιστάται εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή αντισταθμίζει τον κίνδυνο των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ		
μποζεντάνη	↑ μποζεντάνης ↓ τελαπρεβίρης επαγωγή του CYP3A από την μποζεντάνη, αναστολή του CYP3A και των πολυπεπτιδίων μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OATP) από την τελαπρεβίρη	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
ΑΝΤΙ-ΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ ΤΟΥ HIV (PI)		
αταζαναβίρη/ριτοναβίρη*	↓ τελαπρεβίρης AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ αταζαναβίρης AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) αναστολή του CYP3A από την τελαπρεβίρη	Η υπερχολερυθριναιμία είναι συχνή με αυτόν το συνδυασμό. Συνιστάται η κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση σχετικά με την εκδήλωση υπερχολερυθριναιμίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
δαρουναβίρη/ριτοναβίρη*	↓ τελαπρεβίρης AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ δαρουναβίρης AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός	Δεν συνιστάται η συγχροήγηση της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και της τελαπρεβίρης (βλέπε παράγραφο 4.4).
φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη*	↓ τελαπρεβίρης AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ αμπρεναβίρης AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός	Δεν συνιστάται η συγχροήγηση της φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης και της τελαπρεβίρης (βλέπε παράγραφο 4.4).
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη*	↓ τελαπρεβίρης AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ λοπιναβίρης AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός	Δεν συνιστάται η συγχροήγηση της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης και της τελαπρεβίρης (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙ-ΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ		
εφαβιρένζη*	↓ τελαπρεβίρης 1.125 mg κάθε 8 ώρες (σε σύγκριση με 750 mg κάθε 8 ώρες) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ εφαβιρένζης (+ TVR 1.125 mg κάθε 8 ώρες) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) επαγωγή του CYP3A από την εφαβιρένζη.	Εάν συγχροηθούνται, πρέπει να χρησιμοποιηθεί τελαπρεβίρη 1.125 mg κάθε 8 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.4).

δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη *	↔ τελαπρεβίρης AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ τενοφοβίρης AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) επίδραση στη διαβίβαση της P-gr στο έντερο	Απαιτείται αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).
αβακαβίρη ζιδοβουδίνη	Δεν έχουν μελετηθεί.	Δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση της τελαπρεβίρης στις UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράσες και μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της αβακαβίρης ή της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα.
ετραβιρίνη*	↓ τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ ετραβιρίνης (+ TVR 750 mg κάθε 8 ώρες) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Εάν συγχωρηγηθούν δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ριλπιβιρίνη*	↓ τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ ριλπιβιρίνης (+ TVR 750 mg κάθε 8 ώρες) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Εάν συγχωρηγηθούν δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ		
ραλτεγκραβίρη*	↔ τελαπρεβίρης AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ ραλτεγκραβίρης AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Εάν συγχωρηγηθούν δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
ατορβαστατίνη*	↑ ατορβαστατίνης AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) αναστολή του CYP3A και των OATP από την τελαπρεβίρη.	Η συγχωρήγηση της ατορβαστατίνης και της τελαπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
φλουβαστατίνη πιταβαστατίνη πραβαστατίνη ροσουβαστατίνη	↑ στατίνης αναστολή του CYP3A και των OATP από την τελαπρεβίρη	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Αναφερθείτε στην παράγραφο 4.3 για αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής που αντενδείκνυται με το INCIVO

ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ/ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ		
αιθινυλοιστραδιόλη* νορεθινδρόνη*	↓ αιθινυλοιστραδιόλης AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ νορεθινδρόνης AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός	Όταν με την τελαπρεβίρη συγχωρηγούνται τα ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται επιπλέον μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων. Αναφερθείτε στις παραγράφους 4.4 και 4.6.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
κυκλοσπορίνη* τακρολίμους* σιρολίμους	↑ κυκλοσπορίνης AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ τακρολίμους AUC 70,3 (52,9-93,4)** C _{max} 9,35 (6,73-13,0)** ↑ σιρολίμους ↑ τελαπρεβίρης **υπολογίζονται με βάση δεδομένα, που συγκεντρώνονται για τη μειωμένη δόση αναστολή του CYP3A, αναστολή των μεταφορικών πρωτεϊνών	Θα απαιτηθούν σημαντικές μειώσεις της δόσης των ανοσοκατασταλτικών με ή χωρίς παράταση των δοσολογικών διαστημάτων. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων ανοσοκατασταλτικού στο αίμα, της νεφρικής λειτουργίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοκατασταλτικό, όταν συγχωρηγείται με τελαπρεβίρη. Το τακρολίμους μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΣ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ		
σαλμετερόλη	↑ σαλμετερόλης αναστολή του CYP3A	Η συγχωρήγηση της σαλμετερόλης και της τελαπρεβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, του αισθήματος παλμών και της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΕΚΚΡΙΤΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ		
ρεπαγλινίδη	↑ρεπαγλινίδης αναστολή των OATP από την τελαπρεβίρη	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

ΝΑΡΚΩΤΙΚΟ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΟ		
μεθαδόνη*	↓ R-μεθαδόνης AUC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της μη συνδεδεμένης R-μεθαδόνης. Εκτόπιση της μεθαδόνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης όταν ξεκινά η συγχορήγησή της με την τελαπρεβίρη. Εντούτοις, συνιστάται η κλινική παρακολούθηση, καθώς η δόση της μεθαδόνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή σε ορισμένους ασθενείς. Με την μεθαδόνη έχουν αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριτιδίου (Torsade de Pointes) (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρακολούθηση με ΗΚΓ πρέπει να γίνεται κατά την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τελαπρεβίρη.
βουπρενορφίνη*	↔ βουπρενορφίνης AUC 0,96 (0,84-1,10) C _{max} 0,80 (0,69-0,93) C _{min} 1,06 (0,87-1,30)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης, όταν συγχορηγείται με την τελαπρεβίρη.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ PDE-5		
σιλντεναφίλη τανταλαφίλη βαρντεναφίλη	↑ αναστολέων της PDE-5 αναστολή του CYP3A	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της σιλντεναφίλης ή της βαρντεναφίλης με την τελαπρεβίρη. Η τανταλαφίλη για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή ως εφάπαξ δόση που δεν ξεπερνά τα 10 mg δόσης σε 72 ώρες και με αυξημένη επιτήρηση όσον αφορά συσχετιζόμενες με την τανταλαφίλη ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχορήγηση της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης με την τελαπρεβίρη στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
εσομεπραζόλη*	↔ τελαπρεβίρης AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς τροποποίηση της δόσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση του INCIVO σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες σε πειραματόζωα δεν είναι επαρκείς όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική διαδικασία στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Το INCIVO δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Επειδή το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη, οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις που ισχύουν για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα ισχύουν επίσης και για τη θεραπεία συνδυασμού.

Λόγω της συνδυασμένης θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες σύντροφοί τους καθώς και οι άνδρες ασθενείς και οι γυναίκες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν 2 αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCIVO. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με INCIVO, οι

συστάσεις για την αντισυλληπτική θεραπεία πρέπει να ακολουθούνται σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η χρήση των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να συνεχισθεί, αλλά μπορεί να μην παρέχει αξιόπιστη αντισυλληπτική προστασία κατά τη διάρκεια της χορήγησης του INCIVO και επί μέχρι δύο μήνες μετά τη διακοπή του INCIVO (βλέπε παράγραφο 4.5). Κατά το χρονικό αυτό διάστημα, οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο αποτελεσματικές μη ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους. Δύο μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το INCIVO, μπορούν και πάλι να χορηγηθούν ορμονικά αντισυλληπτικά, ως η μία από τις δύο απαιτούμενες αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους.

Για επιπλέον πληροφορίες, αναφερθείτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης.

Θηλασμός

Η τελαπρεβίρη και ο κύριος μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο γάλα αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η τελαπρεβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στα νεογνά που θηλάζουν, που οφείλεται στη θεραπεία συνδυασμού του INCIVO με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί πριν την έναρξη της θεραπείας. Βλέπε επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

Γονιμότητα

Το INCIVO δεν επηρέασε τη γονιμότητα όταν αξιολογήθηκε σε αρουραίους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το INCIVO δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του INCIVO στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε ορισμένους ασθενείς, που λάμβαναν INCIVO έχουν αναφερθεί συγκοπή και αμφιβληστροειδοπάθεια και πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας των ασθενών για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών. Για περισσότερες πληροφορίες αναφερθείτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του INCIVO στηρίζεται σε δεδομένα κλινικών μελετών Φάσης 2 και 3 (τόσο ελεγχόμενων όσο και μη ελεγχόμενων) με συμμετοχή 3.441 ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO και σε αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Το INCIVO πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη. Αναφερθείτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADR) με τουλάχιστον μέτρια ένταση (Βαθμού ≥ 2) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που ελάμβανε INCIVO από ότι στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με INCIVO/ εικονικό φάρμακο, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που λάμβανε INCIVO, σοβαρότητας τουλάχιστον βαθμού 2 (συχνότητα εμφάνισης $\geq 5,0\%$) ήταν αναιμία, εξάνθημα, κνησμός, ναυτία και διάρροια. Κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με INCIVO/εικονικό φάρμακο, οι συχνότερα αναφερόμενες ADR στην ομάδα που ελάμβανε INCIVO, σοβαρότητας τουλάχιστον βαθμού 3 (συχνότητα εμφάνισης $\geq 1,0\%$) ήταν αναιμία, εξάνθημα, θρομβοπενία, λεμφοπενία, κνησμός και ναυτία.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του INCIVO παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα: πολύ συχνές, ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες του INCIVO (όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη) σε ασθενείς με λοίμωξη HCV σε κλινικές δοκιμές^α και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος		
Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα (System Organ Class, SOC)	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες με το INCIVO σε θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	συχνές	καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	πολύ συχνές	αναιμία
	συχνές	θρομβοπενία ^β , λεμφοπενία ^β
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	συχνές	υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	συχνές	υπερουριχαιμία ^β , υποκαλιαιμία ^β
	όχι συχνές	ουρική αρθρίτιδα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές	δυσγευσία, συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	όχι συχνές	αμφιβληστροειδοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές	ναυτία, διάρροια, έμετος, αιμορροΐδες, πρωκταλγία
	συχνές	κνησμός του πρωκτού, αιμορραγία του ορθού, ραγάδα του πρωκτού
	όχι συχνές	πρωκτίτιδα, παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	συχνές	υπερχολερυθριναιμία ^β
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές	κνησμός, εξάνθημα
	συχνές	έκζεμα, οίδημα του προσώπου, αποφολιδωτικό εξάνθημα
	όχι συχνές	φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), κνίδωση
	σπάνιες	σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	όχι συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^β , προ-νεφρική αζωθαιμία με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	οίδημα περιφερικό, μη φυσιολογική γεύση του προϊόντος

^α οι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3 (συγκεντρωτικά δεδομένα) περιελάμβαναν 1.346 ασθενείς με λοίμωξη HCV

^β τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης στηρίζονται στα ποσοστά αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών (επίσης, βλέπε Μη φυσιολογικές εργαστηριακές παράμετροι παρακάτω)

Κατά την ανάλυση μίας επιπρόσθετης μελέτης, της μελέτης C211, το προφίλ ασφαλείας της θεραπείας συνδυασμού με INCIVO 1.125 mg δύο φορές την ημέρα ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας για τους ασθενείς που λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με INCIVO 750 mg κάθε 8 ώρες. Δεν εντοπίστηκαν νέα δεδομένα ασφαλείας.

Διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων

Ορισμένες από τις διαταραχές των εργαστηριακών παραμέτρων με τουλάχιστον μέτρια ένταση (Βαθμού ≥ 2), οι οποίες υποδεικνύουν επιδείνωση από την έναρξη, θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες και παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO, με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών Φάσης 2 και Φάσης 3 παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4: Επιλεγμένες διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων (Βαθμού DAIDS^a ≥ 2) που υποδεικνύουν επιδείνωση από την έναρξη και θεωρούνται ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο σε ασθενείς με λοίμωξη HCV, που υποβάλλονται σε συνδυαστική θεραπεία με το INCIVO με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών Φάσης 2 και Φάσης 3				
		Βαθμού 2	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αύξηση^b				
	ουρικό οξύ	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($\geq 15,0$ mg/dl)
	χολερυθρίνη	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% ($> 5,0$ x ULN)
	ολική χοληστερόλη	15,4% (6,20–7,77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	ΔΕ
	λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας	6,9% (4,13–4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	ΔΕ
	κρεατινίνη	0,9% (1,4–1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% ($> 3,4$ x ULN)
Μείωση^b				
	αιμοσφαιρίνη	27,0% (9,0-9,9 g/dl ή οποιαδήποτε μείωση 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl ή οποιαδήποτε μείωση $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ($< 7,0$ g/dl)
	αριθμός αιμοπεταλίων	24,4% (50.000–99.999/mm ³)	2,8% (25.000–49.999/mm ³)	0,2% (< 25.000 /mm ³)
	απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350 /mm ³)
	κάλιο	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($< 2,0$ mEq/l)

ΔΕ = δεν εφαρμόζεται

^a Για τα συγκεντρωτικά σύνολα δεδομένων εργαστηριακών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε το τμήμα του Πίνακα AIDS για τη Βαθμολόγηση της Βαρύτητας των Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Ενήλικες και Παιδιά (Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events - DAIDS, έκδοση 1.0, Δεκέμβριος 2004).

^b Η επίπτωση υπολογίστηκε με βάση τον αριθμό των ασθενών για κάθε παράμετρο.

Οι περισσότερες εργαστηριακές παράμετροι επανέρχονται στα επίπεδα που έχουν παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης μέχρι την εβδομάδα 24, εκτός από τον αριθμό των αιμοπεταλίων, ο οποίος παρέμεινε σε επίπεδα χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη μέχρι την εβδομάδα 48 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πολύ συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το INCIVO σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη παρατηρούνται αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό. Μετά το τέλος της θεραπείας με το INCIVO, οι τιμές του ουρικού οξέος συνήθως μειώνονται κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων που ακολουθούν και είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης μόνο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Σοβαρές, πιθανώς απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO, συμπεριλαμβανομένων DRESS, συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3, η συνολική επίπτωση και σοβαρότητα του εξανθήματος αυξήθηκαν όταν το INCIVO συγχωρηγήθηκε με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το INCIVO, αναφέρθηκαν συμβάματα εξανθημάτων (όλων των βαθμών) στο 55% των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO και στο 33% των ασθενών που έλαβαν μόνο τον συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης.

Περισσότερο από το 90% των εξανθημάτων ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Το εξάνθημα που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με το INCIVO αξιολογήθηκε ως τοπικά κνησμώδες, εκζεματώδες εξάνθημα και αφορούσε σε περιοχή μικρότερη από το 30% του εμβαδού επιφανείας σώματος. Το ήμισυ των εξανθημάτων εκδηλώθηκαν για πρώτη φορά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας, αλλά εξάνθημα μπορεί να παρατηρηθεί οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με το INCIVO. Δεν είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας συνδυασμού με το INCIVO σε περίπτωση που παρατηρηθεί ήπιο και μέτριο εξάνθημα.

Για συστάσεις όσον αφορά την παρακολούθηση του εξανθήματος και τη διακοπή του INCIVO, της ριμπαβιρίνης και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα βλέπε παράγραφο 4.4. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ήπιο έως μέτριο εξάνθημα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία πρόοδου. Εντούτοις, η πρόοδος δεν ήταν συχνή (λιγότερο από 10%). Σε κλινικές δοκιμές, στην πλειοψηφία των ασθενών χορηγήθηκαν αντισταμινικά και τοπικά κορτικοστεροειδή. Βελτίωση του εξανθήματος παρατηρείται μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της χορήγησης του INCIVO. Ωστόσο, για την υποχώρηση των εξανθημάτων μπορεί να απαιτηθεί χρονικό διάστημα αρκετών εβδομάδων.

Αναιμία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3, αναιμία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 32,1% των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO και στο 14,8% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα με τη ριμπαβιρίνη μόνο. Για την αντιμετώπιση της αναιμίας έγιναν μειώσεις στις δόσεις της ριμπαβιρίνης. Στο 21,6% των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού με το INCIVO χρειάστηκε μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης λόγω της αναιμίας σε σύγκριση με το 9,4% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα με τη ριμπαβιρίνη μόνο. Η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων (ESA) δεν ήταν εν γένει επιτρεπτή και χρησιμοποιήθηκαν μόνο στο 1% των ασθενών σε κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3, αναφέρθηκαν μεταγίσεις κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με το INCIVO / εικονικό φάρμακο στο 2,5% των ασθενών που έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία με το INCIVO και στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν την θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μόνο. Τα ποσοστά μεταγίσεων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,6% και 1,6%, αντίστοιχως. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3, το 1,9% των ασθενών διέκοψαν μόνο το INCIVO λόγω αναιμίας και το 0,9% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία συνδυασμού με INCIVO λόγω αναιμίας σε σύγκριση με το 0,5% που λάμβαναν τον συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ορθοπρωκτικά σημεία και συμπτώματα

Σε κλινικές μελέτες, τα περισσότερα απ' αυτά τα συμβάματα (π.χ. αιμορροΐδες, ορθοπρωκτική δυσφορία, κνησμός του πρωκτού και αίσθημα καύσου στο ορθό) ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης, πολύ λίγα οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας και υποχώρησαν μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του INCIVO.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό HIV-1

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του INCIVO σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV-1 (οι οποίοι είτε δεν υποβάλλονταν σε αντιρετροϊκή θεραπεία είτε υποβάλλονταν σε αντιρετροϊκή

θεραπεία) ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς μόνο με λοίμωξη από τον ιό HCV, εκτός από τους ασθενείς που ελάμβαναν αταζαναβίρη/ριτοναβίρη οι οποίοι παρουσίαζαν συχνά παροδική αύξηση στα επίπεδα της έμμεσης χολερυθρίνης (συμπεριλαμβανομένων των βαθμών 3 έως 4) έως την εβδομάδα 2, τα οποία επανήλθαν σχεδόν στην αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 12 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατικό μόσχευμα χωρίς κίρρωση

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του INCIVO για ασθενείς με λοίμωξη HCV-1 οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ή που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι ήταν λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και ήταν σε σταθερό σχήμα των ανοσοκατασταλτικών τακρολίμους ή κυκλοσπορίνης A ήταν γενικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας του INCIVO για ασθενείς χωρίς ιστορικό μεταμόσχευσης ήπατος, αν και η αναιμία αναφέρθηκε συχνότερα (55,4% έναντι 32,1% στα συγκεντρωτικά στοιχεία ασφάλειας κατά τη φάση 2-3) κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με INCIVO. Για την αντιμετώπιση της αναιμίας, είχε χρησιμοποιηθεί μία χαμηλότερη δόση έναρξης της ριμπαβιρίνης (600 mg/ημέρα) κατά την έναρξη της θεραπείας με INCIVO. Κατά τη διάρκεια της συνολικής φάσης θεραπείας η δόση της ριμπαβιρίνης μειώθηκε περαιτέρω στο 36,5% των ασθενών ενώ 41,9% έλαβαν ESA και 21,6% έλαβαν μεταγγίσεις αίματος (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5, Ανοσοκατασταλτικά).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INCIVO σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη καταγεγραμμένη δόση INCIVO που έχει χορηγηθεί είναι 1.875 mg κάθε 8 ώρες επί 4 ημέρες σε υγιείς εθελοντές. Στη μελέτη αυτή, οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα με το σχήμα των 1.875 mg κάθε 8 ώρες έναντι του σχήματος των 750 mg κάθε 8 ώρες ήταν οι εξής: ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, μειωμένη όρεξη, δυσγευσία και έμετος.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας του INCIVO. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το INCIVO συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Εάν υπάρξει ένδειξη, η μη απορροφημένη δραστική ουσία μπορεί να απομακρυνθεί με έμετο ή πλύση στομάχου. Πλύση στομάχου πρέπει να πραγματοποιείται μόνο εάν μπορεί να γίνει εντός μιας ώρας μετά την κατάποση. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η χορήγηση ενεργού άνθρακα ώστε να βοηθηθεί η απομάκρυνση της δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί.

Δεν είναι γνωστό εάν η τελαπρεβίρη μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή διύλιση ή αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικό άμεσης δράσης, κωδικός ATC: J05AE11.

Μηχανισμός δράσης

Η τελαπρεβίρη είναι ένας αναστολέας της πρωτεάσης της σερίνης (NS3•4A) του HCV, ο ρόλος της οποίας είναι καθοριστικός για την αντιγραφή του ιού.

In vitro μελέτες

Δράση της τελαπρεβίρης έναντι του ιού HCV

Σε προσδιορισμό των συστημάτων αντιγραφής (replicon) του υποτύπου 1b του HCV, η τιμή IC₅₀ της τελαπρεβίρης στον HCV αγρίου τύπου ήταν 0,354 μΜ παρόμοια με τον την τιμή της IC₅₀ στον υπότυπο 1a του ιού που ήταν 0,28 μΜ.

Αντοχή

Τα μεταλλαγμένα στελέχη του HCV που σχετίζονται με ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή με την εμφάνιση υποτροπής εκτιμήθηκαν με βάση κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιγένεση κατά τον προσδιορισμό των αντιγραφικών συστημάτων (replicons). Τα στελέχη με μεταλλάξεις V36A/M, T54A/S, R155K/T και A156S παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα *in vitro* αντοχής στην τελαπρεβίρη (3 έως 25 φορές αύξηση της IC₅₀ της τελαπρεβίρης) και τα στελέχη με μεταλλάξεις A156V/T και V36M+R155K παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα *in vitro* αντοχής στην τελαπρεβίρη (αύξηση της IC₅₀ της τελαπρεβίρης κατά > 25 φορές). Από τα προερχόμενα από αλληλουχίες ασθενών αντιγραφικά συστήματα μεταλλαγμένων στελεχών προέκυψαν παρόμοια αποτελέσματα.

Τα ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη στελέχη του ιού είχαν χαμηλότερη ικανότητα αντιγραφής *in vitro* σε σύγκριση με τα στελέχη του αγρίου τύπου.

Διασταυρούμενη αντοχή

Τα ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη μεταλλαγμένα στελέχη μελετήθηκαν για τη διασταυρούμενη αντοχή έναντι αντιπροσωπευτικών αναστολέων πρωτεάσης στο αντιγραφικό σύστημα του HCV. Αντίγραφα με μεμονωμένες υποκαταστάσεις στη θέση 155 ή 156 και διπλά μεταλλαγμένα με υποκαταστάσεις στα κατάλοιπα 36 και 155 παρουσίασαν διασταυρούμενη αντοχή σε όλους τους αναστολείς πρωτεάσης που ελέγχθηκαν με ευρύ φάσμα ευαισθησίας. Όλα τα ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη στελέχη που μελετήθηκαν, παρέμειναν πλήρως ευαίσθητα στην ιντερφερόνη άλφα, τη ριμπαβιρίνη και τους αντιπροσωπευτικούς νουκλεοσιδικούς και μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της πολυμεράσης του αντιγραφικού συστήματος του HCV. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την επαναχορήγηση θεραπείας σε ασθενείς που απέτυχαν στη βασισόμενη σε αναστολέα της πρωτεάσης NS3-4A του HCV θεραπεία, όπως είναι η τελαπρεβίρη, ούτε υπάρχουν δεδομένα για επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας με τελαπρεβίρη.

Μελέτες κλινικής ιολογίας

Σε κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 με την τελαπρεβίρη, σπάνια συμμετείχαν ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη (πριν από τη χορήγηση της θεραπείας) είχαν στελέχη του ιού ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη (V36M, T54A και R155K < 1% και T54S 2,7%), και οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ή είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία. Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει κατά την έναρξη επικρατούσα αντοχή στην τελαπρεβίρη, αυτό δεν αποκλείει την επιτυχή θεραπεία με την τελαπρεβίρη, την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και την ριμπαβιρίνη. Η επίπτωση της παρουσίας των κυρίαρχων ανθεκτικών στην τελαπρεβίρη στελεχών κατά την έναρξη της θεραπείας πιθανόν να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση στην ιντερφερόνη όπως οι ασθενείς που στο παρελθόν δεν ανταποκρίθηκαν καθόλου στη χορηγηθείσα αγωγή.

Συνολικά 215 από τους 1.169 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το σχήμα T12/PR σε κλινική μελέτη Φάσης 3 παρουσίασαν αποτυχία ιολογικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (n = 125) ή υποτροπή (n = 90). Με βάση τις αναλύσεις αλληλουχίας του HCV στον πληθυσμό των 215 ασθενών, ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη στελέχη του HCV ανιχνεύθηκαν σε 105 (84%) ασθενείς με απουσία ιολογικής ανταπόκρισης, και σε 55 (61%) ασθενείς με υποτροπή, ενώ ιός αγρίου τύπου ανιχνεύθηκε σε 15 (12%) ασθενείς με απουσία ιολογικής ανταπόκρισης και σε 24 (27%) ασθενείς με υποτροπή. Δεν υπάρχουν δεδομένα αλληλουχίας του HCV σε 16 (7%) από τους ασθενείς. Αναλύσεις αλληλουχίας των ανθεκτικών στην τελαπρεβίρη στελεχών προσδιόρισαν υποκαταστάσεις σε 4 θέσεις της περιοχής της πρωτεάσης NS3-4A, γεγονός που είναι σύμφωνο με το μηχανισμό δράσης της

τελαπρεβίρης (V36A/M, T54A/S, R155K/T, και A156S/T/V). Στην κλινική δοκιμή Φάσης 3 C211, δεν υπήρξε καμία διαφορά στο είδος των εμφανιζόμενων στελεχών μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τελαπρεβίρη 1.125 mg δύο φορές την ημέρα και των ασθενών που έλαβαν τελαπρεβίρη 750 mg κάθε 8 ώρες. Παρόμοια ποσοστά ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας είχαν στελέχη ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη κατά το χρόνο εμφάνισης της αποτυχίας. Η αποτυχία ιολογικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τελαπρεβίρη συσχετιζόταν κυρίως με υψηλότερου επιπέδου ανθεκτικά στελέχη και η υποτροπή συσχετιζόταν κυρίως με χαμηλού επιπέδου ανθεκτικά στελέχη ή ιό αγρίου τύπου.

Οι ασθενείς με γονότυπο 1a του HCV είχαν κυρίως στελέχη με μεμονωμένες και συνδυαστικές μεταλλάξεις V36M και R155K, ενώ οι ασθενείς με γονότυπο 1b του HCV είχαν κυρίως στελέχη με μεταλλάξεις V36A, T54A/S και A156S/T/V. Η διαφορά αυτή ενδεχομένως να οφείλεται στον υψηλότερο γενετικό φραγμό για τις υποκαταστάσεις V36M και R155K του γονότυπου 1b σε σύγκριση με τον γονότυπο 1a. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τελαπρεβίρη, η αποτυχία ιολογικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν συχνότερη στους ασθενείς με γονότυπο 1a από ότι στους ασθενείς με γονότυπο 1b και συχνότερη σε ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση από ότι σε άλλους πληθυσμούς ασθενών (άτομα που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, άτομα με προηγούμενη υποτροπή, με προηγούμενη μερική ανταπόκριση, βλέπε παράγραφο 5.1, Κλινική Εμπειρία, Αποτελεσματικότητα σε Ενήλικες που Έχουν Υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία).

Το προφίλ αντοχής που παρατηρήθηκε στη Μελέτη HPC3008 σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/HIV-1 ήταν παρόμοιο με το προφίλ αντοχής σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV μόνο.

Το προφίλ αντοχής που παρατηρήθηκε στη Μελέτη HPC3006 για ασθενείς με λοίμωξη HCV-1 οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και για ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι ήταν λήπτες ηπατικού μόσχευματος και σε σταθερό σχήμα των ανοσοκατασταλτικών τακρολίμους ή κυκλοσπορίνης A ήταν παρόμοιο με το προφίλ αντοχής για ασθενείς με λοίμωξη HCV χωρίς ηπατικό μόσχευμα.

Η ανάλυση παρακολούθησης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με INCIVO και δεν πέτυχαν SVR έδειξε ότι ο πληθυσμός του αγρίου τύπου του ιού αυξήθηκε και ο πληθυσμός των ανθεκτικών στην τελαπρεβίρη στελεχών κατέστη με το χρόνο μη ανιχνεύσιμος μετά το τέλος της θεραπείας με τελαπρεβίρη. Από ένα συνδυασμό 255 ασθενών που περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία στις μελέτες Φάσης 3, 108, 111, και C216 και στους οποίους κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίστηκαν ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη στελέχη του ιού, σε 152 (60%) ασθενείς δεν ανιχνεύονταν πλέον ανθεκτικά στελέχη, με βάση τον προσδιορισμό αλληλουχίας πληθυσμού (διάμεση παρακολούθηση 10 μήνες). Από τα 393 ανθεκτικά στελέχη που ανιχνεύθηκαν σε 255 ασθενείς, δεν ανιχνεύονταν πλέον το 68% των στελεχών με NS3-36, το 84% των στελεχών με NS3-54, το 59% των στελεχών με NS3-55, το 86% των στελεχών με NS3-156, και το 52% των στελεχών με NS3-36M+NS3-155K.

Σε μελέτη παρακολούθησης με συμμετοχή 98 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ή δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι είχαν λάβει το σχήμα με INCIVO σε μελέτη Φάσης 2 ή Φάσης 3, χωρίς να πετύχουν SVR, στο 85% (83/98) των ασθενών (διάμεση παρακολούθηση 27,5 μηνών) δεν ανιχνεύονταν πλέον ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη στελέχη. Η ανάλυση κλωνικής αλληλουχίας σε υποσύνολα ασθενών με HCV αγρίου τύπου με προσδιορισμό αλληλουχίας πληθυσμού (n=20), με σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών πριν την έναρξη της θεραπείας με τελαπρεβίρη και κατά την παρακολούθηση, έδειξε ότι ο πληθυσμός με μεταλλάξεις των στελεχών του ιού HCV είχε επανέλθει στα προ θεραπείας επίπεδα. Ο διάμεσος χρόνος για να γίνουν τα ανθεκτικά στην τελαπρεβίρη στελέχη μη ανιχνεύσιμα με βάση τον προσδιορισμό αλληλουχίας πληθυσμού ήταν μεγαλύτερος για τα στελέχη NS3-36 (6 μήνες), NS3-155 (9 μήνες) και NS3-36M+NS3-155K (12 μήνες) που παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με γονότυπο 1a σε σχέση με τα στελέχη NS3-54 (2 μήνες) και NS3-156 (3 μήνες) που παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με γονότυπο 1b.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του INCIVO σε ασθενείς με γονότυπο 1 της χρόνιας ηπατίτιδας C εκτιμήθηκε σε τέσσερις μελέτες Φάσης 3: 3 σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 1 σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (άτομα που παρουσίασαν υποτροπή, μερικώς ανταποκρινόμενους ασθενείς και άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν καθόλου στη θεραπεία). Οι ασθενείς στις μελέτες αυτές, 108, 111 και C216, είχαν αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια, ανιχνεύσιμο HCV RNA και ιστοπαθολογία ήπατος συμβατή με χρόνια ηπατίτιδα C. Με εξαίρεση τις περιπτώσεις άλλης ένδειξης, το INCIVO χορηγήθηκε σε δοσολογία 750 mg κάθε 8 ώρες. Η δόση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a ήταν 180 μg/εβδομάδα και η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν 1.000 mg/ημέρα (ασθενείς βάρους < 75 kg) ή 1.200 mg/ημέρα (ασθενείς βάρους ≥ 75 kg). Οι τιμές του HCV RNA στο πλάσμα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία COBAS® TaqMan® HCV (έκδοση 2.0), για χρήση με το High Pure System. Ο προσδιορισμός είχε ελάχιστο όριο ποσοτικοποίησης 25 IU/ml.

Στην περιγραφή των αποτελεσμάτων των μελετών Φάσης 3 για τις μελέτες 108, 111 και C216, η SVR, η οποία θεωρείται ως ίαση από τον ιό, ορίστηκε βάσει της αξιολόγησης του HCV RNA κατά την επίσκεψη που έγινε το χρονικό διάστημα της εβδομάδας 72 της μελέτης (visit with a 72w), χρησιμοποιώντας την τελευταία μέτρηση κατά την επίσκεψη αυτή. Στην περίπτωση ελλειψής δεδομένων εντός της εβδομάδας 72, χρησιμοποιήθηκε το τελευταίο διαθέσιμο δεδομένο για το HCV RNA από την εβδομάδα παρακολούθησης 12 και έπειτα. Επιπλέον, για τον καθορισμό της SVR χρησιμοποιήθηκε το όριο της ποσοτικοποίησης των 25 IU/ml.

Στην περιγραφή των αποτελεσμάτων της μελέτης Φάσης 3 για τη μελέτη C211, τη μελέτη HPC3008 και τη μελέτη HPC3006, η SVR12, η οποία θεωρείται ως ίαση από τον ιό, προσδιορίστηκε με βάση το HCV RNA κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (25 IU/ml) χρησιμοποιώντας την τελευταία μέτρηση της επίσκεψης, 12 εβδομάδες μετά το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας.

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

Μελέτη C211

Η μελέτη C211 ήταν μία τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, μελέτη Φάσης 3, που διεξήχθη σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας: INCIVO 750 mg κάθε 8 ώρες [T12(κάθε 8 ώρες)/PR] ή INCIVO 1.125 mg δύο φορές την ημέρα [T12(δύο φορές την ημέρα)/PR] σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη. Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να αποδειχθεί η μη κατωτερότητα της T12(δύο φορές την ημέρα)/PR έναντι της T12(κάθε 8 ώρες)/PR. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία 12 εβδομάδων με INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη. Την εβδομάδα 12, η χορήγηση του INCIVO σταμάτησε και οι ασθενείς συνέχισαν με θεραπεία πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a και ριμπαβιρίνης. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας προσδιορίστηκε με βάση την ατομική ιολογική ανταπόκριση των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν ένας ασθενής επιτύγχανε μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) την εβδομάδα 4, η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 24 εβδομάδες. Διαφορετικά, η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες.

Οι 740 ασθενείς που εισήχθησαν είχαν μέση ηλικία 51 έτη (εύρος: 18 έως 70), το 60% των ασθενών ήταν άνδρες, το 21% είχε δείκτη μάζας σώματος ≥ 30 kg/m², το 5% ανήκε στη Μαύρη φυλή, το 2% ήταν Ασιάτες, το 85% είχε επίπεδα HCV RNA ≥ 800.000 IU/ml κατά την έναρξη, το 15% είχε γαμφυροειδή ίνωση, το 14% είχε κίρρωση, το 57% είχε γονότυπο 1a του HCV και το 43% είχε γονότυπο 1b του HCV.

Το ποσοστό της SVR12 για την ομάδα T12(δύο φορές την ημέρα)/PR ήταν 74% (274/369) συγκριτικά με το 73% (270/371) στην ομάδα T12(κάθε 8 ώρες)/PR με διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τη διαφορά: -4,9%, 12,0%. Το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% (-4,9%) ήταν μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας του -11% και συνεπώς αποδείχθηκε η μη κατωτερότητα της T12(δύο φορές την ημέρα)/PR έναντι της T12(κάθε 8 ώρες)/PR. Ο πίνακας 5 δείχνει τα ποσοστά ανταπόκρισης για την ομάδα T12(δύο φορές την ημέρα)/PR και για την ομάδα T12(κάθε 8 ώρες)/PR.

Πίνακας 5: Ποσοστά ανταπόκρισης : Μελέτη C211		
Αποτέλεσμα της θεραπείας	T12(δύο φορές την ημέρα)/PR N = 369 % (n/N)	T12(κάθε 8 ώρες)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) την εβδομάδα 4 ^α	69% (256/369)	67% (250/371)
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR σε ασθενείς που δεν είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12	45% (56/125)	45% (61/137)
Ασθενείς χωρίς SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ^β	10% (38/369)	10% (36/371)
Υποτροπή ^γ	8% (23/300)	6% (19/293)
Άλλα ^δ	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(δύο φορές την ημέρα)/PR: χορήγηση INCIVO 1.125 mg δύο φορές την ημέρα επί 12 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 24 ή 48 εβδομάδες.

T12(κάθε 8 ώρες)/PR: χορήγηση INCIVO 750 mg κάθε 8 ώρες επί 12 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 24 ή 48 εβδομάδες.

^α Ασθενείς με προγραμματισμένη συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδες.

^β Η ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν έναν προκαθορισμένο από το πρωτόκολλο ιολογικό κανόνα διακοπής και/ή είχαν ιολογική διαφυγή.

^γ Η υποτροπή ορίστηκε ως HCV RNA λιγότερο από 25 IU/ml κατά την προβλεπόμενη λήξη της θεραπείας ακολουθούμενο από HCV RNA \geq 25 IU/ml στην τελευταία παρατήρηση εντός της επίσκεψης παρακολούθησης της SVR. Ο παρανομαστής, όταν υπολογίζεται το ποσοστό υποτροπής, αντιπροσωπεύει τον αριθμό των ασθενών με ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (HCV RNA < 25 IU/ml).

^δ Τα άλλα περιλαμβάνουν ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA στο προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας αλλά οι οποίοι δεν είχαν ιολογική διαφυγή και ασθενείς με ελλιπή αξιολόγηση SVR κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης παρακολούθησης.

Ο πίνακας 6 παρουσιάζει τα ποσοστά SVR ανά IL28B γονότυπο και το στάδιο της ίνωσης του ήπατος κατά την έναρξη.

Πίνακας 6: Ποσοστά SVR για τις υποομάδες των ασθενών: Μελέτη C211		
Υποομάδα	T12(δύο φορές την ημέρα)/PR N = 369 % (n/N)	T12(κάθε 8 ώρες)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B γονότυπος		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Ηπατική ίνωση κατά την έναρξη		
Καθόλου ίνωση ή ελάχιστη ίνωση	80% (138/172)	79% (140/177)
Πυλαία ίνωση	79% (75/95)	80% (68/85)
Γεφυροποιός ίνωση	67% (32/48)	64% (38/59)
Κίρρωση	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(δύο φορές την ημέρα)/PR: χορήγηση INCIVO 1.125 mg δύο φορές την ημέρα επί 12 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 24 ή 48 εβδομάδες.

T12(κάθε 8 ώρες)/PR: χορήγηση INCIVO 750 mg κάθε 8 ώρες επί 12 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 24 ή 48 εβδομάδες.

Μελέτη 108 (ADVANCE)

Η μελέτη 108 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3, που διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία. Το INCIVO χορηγήθηκε για τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας (σχήμα T8/PR) ή τις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας (σχήμα T12/PR) σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη είτε για 24 είτε για 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12 έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη και οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 12 έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη. Στο θεραπευτικό σχήμα ελέγχου (Εικ. Φαρμ./PR) η διάρκεια της θεραπείας ήταν σταθερά 48 εβδομάδες με χορήγηση τελαπρεβίρης πανομοιότυπο εικονικού φαρμάκου τις πρώτες 12 εβδομάδες και χορήγηση του συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a και ριμπαβιρίνης επί 48 εβδομάδες.

Οι 1.088 ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη είχαν διάμεση ηλικία 49 έτη (εύρος: 18 έως 69). Το 58% των ασθενών ήταν άνδρες, το 23% είχαν δείκτη μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, το 9% ανήκαν στη Μαύρη φυλή, το 11% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικάνοι, το 77% είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA $\geq 800.000 \text{ IU/ml}$, το 15% είχαν γεφυρωτοίκο ίκωση, το 6% είχαν κίρρωση, το 59% είχαν HCV γονοτύπου 1a, και το 40% είχαν HCV γονοτύπου 1b.

Τα επίπεδα του SVR της ομάδας T8/PR ήταν 72% (261/364) ($P < 0,0001$) σε σύγκριση με την ομάδα Εικ. Φαρμ./PR48). Στον Πίνακα 7 παρατίθενται τα ποσοστά ανταπόκρισης για τις συνιστώμενες ομάδες T12/PR και Εικ. Φαρμ./PR48.

Αποτέλεσμα της θεραπείας	T12/PR N = 363 n/N (%)	Εικ. Φαρμ./PR48 N = 361 n/N (%)
SVR ^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR σε ασθενείς με eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Ασθενείς χωρίς eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR σε ασθενείς χωρίς eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
HCV RNA < 25 IU/ml στο Τέλος της Θεραπείας	82% (299/363)	62% (225/361)
Υποτροπή	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 24 ή 48 εβδομάδες.

Εικ. Φαρμ./PR: Χορήγηση εικονικού φαρμάκου επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες

^a $P < 0,0001$; T12/PR σε σύγκριση με Εικ. Φαρμ./PR48. Η διαφορά στα ποσοστά SVR (περιθώριο εμπιστοσύνης 95%) μεταξύ της ομάδας T12/PR και της ομάδας Εικ. Φαρμ./PR ήταν 33 (26, 39).

^b Περιθώριο εμπιστοσύνης 95%.

Τα ποσοστά SVR ήταν υψηλότερα (απόλυτη διαφορά τουλάχιστον 28%) στην ομάδα T12/PR σε σύγκριση με την ομάδα Εικ. Φαρμ./PR48 σε οποιαδήποτε από τις υποομάδες με βάση το φύλο, την ηλικία, τη φυλή, την εθνότητα, το δείκτη μάζας σώματος, τον υπότυπο γονοτύπου HCV, το επίπεδο HCV RNA έναρξης (< 800.000, $\geq 800.000 \text{ IU/ml}$) και το βαθμό της ίκωσης του ήπατος. Στον Πίνακα 8 παρατίθενται τα ποσοστά SVR για τις υποομάδες ασθενών.

Υποομάδα	T12/PR	Εικ. Φαρμ./PR
Άνδρες	78% (166/214)	46% (97/211)

Ηλικίας 45 έως ≤ 65 ετών	73% (157/214)	39% (85/216)
Μαύροι	62% (16/26)	29% (8/28)
Ισπανόφωνοι Λατινοαμερικάνοι	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
HCV RNA έναρξης ≥ 800.000 IU/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
Γονότυπος 1a HCV	75% (162/217)	43% (90/210)
Γονότυπος 1b HCV	84% (119/142)	51% (76/149)
Ηπατική ίνωση έναρξης		
Καθόλου ίνωση, ελάχιστη ίνωση ή πυλαία ίνωση	82% (237/290)	49% (140/288)
Γεφυροποιός Ίνωση	63% (33/52)	35% (18/52)
Κίρρωση	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 24 ή 48 εβδομάδες

Εικ. Φαρμ./PR: Χορήγηση του εικονικού φαρμάκου επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες

Μελέτη 111 (ILLUMINATE)

Η μελέτη 111 ήταν μία τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη Φάσης 3, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να συγκριθούν τα ποσοστά SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12, οι οποίοι έλαβαν INCIVO για 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη είτε για 24 εβδομάδες (σχήμα T12/PR24) είτε για 48 εβδομάδες (σχήμα T12/PR48). Οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12 τυχαιοποιήθηκαν την εβδομάδα 20 για να λάβουν τη θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a και ριμπαβιρίνης είτε επί 24 εβδομάδες είτε επί 48 εβδομάδες. Η κύρια αξιολόγηση ήταν η εκτίμηση της μη κατωτερότητας, χρησιμοποιώντας περιθώριο – 10,5% για το σχήμα των 24 εβδομάδων σε σύγκριση με το σχήμα των 48 εβδομάδων σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12.

Οι 540 ασθενείς, που εισήχθησαν, είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 19 έως 70). Το 60% των ασθενών ήταν άνδρες. Το 32% είχαν δείκτη μάζας σώματος ≥ 30 kg/m², το 14% ανήκαν στη Μαύρη φυλή, το 10% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικάνοι, το 82% είχαν επίπεδα HCV RNA έναρξης > 800.000 IU/ml, το 16% είχαν γεφυροποιό ίνωση, το 11% είχαν κίρρωση, το 72% είχαν γονότυπο HCV 1a και το 27% είχαν γονότυπο 1b του HCV.

Συνολικά 352 (65%) ασθενείς είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12. Στον Πίνακα 9 παρατίθενται τα ποσοστά ανταπόκρισης. Σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12, δεν παρατηρήθηκε επιπλέον όφελος από την παράταση της χορήγησης πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a και ριμπαβιρίνης στις 48 εβδομάδες (η διαφορά στα ποσοστά SVR ήταν 2%, το περιθώριο εμπιστοσύνης 95%: -4%, 8%).

Αποτέλεσμα της θεραπείας	Ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12		T12/PR Σύνολο ασθενών ^α N=540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) ^β	90% (144/160) (84%, 94%) ^β	74% (398/540) (70%, 77%) ^β
HCV RNA < 25 IU/ml στο Τέλος της Θεραπείας	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Υποτροπή	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 24 εβδομάδες.

T12/PR48: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες.

^α Το σύνολο των ασθενών περιλαμβάνει τους 322 ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12 και τους 218 υπόλοιπους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης (118 με ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) την εβδομάδα 4 και 12 και 100 οι οποίοι διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη πριν την εβδομάδα 20, όταν έγινε η τυχαιοποίηση).

^β διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Το ποσοστό SVR για τους ασθενείς της Μαύρης φυλής ήταν 62% (45/73). Στον Πίνακα 10 παρατίθενται τα ποσοστά SVR με βάση το βαθμό της ίνωσης του ήπατος κατά την έναρξη.

Υποομάδα	Ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) στις εβδομάδες 4 και 12		T12/PR
	T12/PR24	T12/PR48	Σύνολο Ασθενών ^α
Καθόλου ίνωση, ελάχιστη ίνωση, ή πυλαία ίνωση	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Γεφυροποιός ίνωση	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Κίρρωση	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 24 εβδομάδες.

T12/PR48: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες.

^α Το σύνολο των ασθενών περιλαμβάνει τους 322 ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12 και τους υπόλοιπους 218 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης (118 δεν είχαν ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) την εβδομάδα 4 και 12 και 100 οι οποίοι διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη πριν την εβδομάδα 20, όταν έγινε η τυχαιοποίηση).

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία Μελέτη C216 (REALIZE)

Η μελέτη C216 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3, που διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν επιτύχει SVR με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στη μελέτη εισήχθησαν ασθενείς με ιστορικό υποτροπής (ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA στο τέλος της θεραπείας με σχήμα με βάση την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, αλλά με ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπευτικής παρακολούθησης) και ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης (ασθενείς με ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του προηγούμενου κύκλου θεραπείας, διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων). Τον πληθυσμό των μη ανταποκρινόμενων ασθενών αποτελούσαν δύο υποομάδες: ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης (ασθενείς με μείωση του HCV RNA την εβδομάδα 12 μεγαλύτερη από ή ίση με $2 \log_{10}$, αλλά με ανιχνεύσιμο HCV RNA στο τέλος της θεραπείας με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και τη ριμπαβιρίνη) και ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης (μείωση του HCV RNA λιγότερο από $2 \log_{10}$ την εβδομάδα 12 της προηγούμενης θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:1 σε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας: ταυτόχρονης έναρξης (T12/PR48): INCIVO από την ημέρα 1 έως την εβδομάδα 12, καθυστερημένης έναρξης (T12(DS)/PR48): INCIVO από την εβδομάδα 5 έως την εβδομάδα 16, Εικ. Φαρμ./PR48: εικονικό φάρμακο μέχρι την εβδομάδα 16. Όλα τα σχήματα της θεραπείας είχαν διάρκεια 48 εβδομάδες με χορήγηση του συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα 2a και ριμπαβιρίνης.

Οι 662 ασθενείς που εισήχθησαν είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 21 έως 70), το 70% των ασθενών ήταν άνδρες, το 26% είχαν δείκτη μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, το 5% ανήκαν στη Μαύρη φυλή, το 11% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικάνοι, το 89% είχαν επίπεδα HCV RNA έναρξης

> 800.000 IU/ml, το 22% είχαν γεφυρωποιό ίνωση, το 26% είχαν κίρρωση, το 54% είχαν γονότυπο 1a του HCV και το 46% είχαν γονότυπο 1b του HCV.

Τα ποσοστά SVR για την ομάδα του T12(DS)/PR ήταν 88% (124/141) για τους ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή, 56% (27/48) για τους ασθενείς με μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία, και 33% (25/75) για τους ασθενείς με μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία. Στον πίνακα 11 παρατίθενται τα ποσοστά ανταπόκρισης για το σκέλος της συνιστώμενης ταυτόχρονης έναρξης θεραπείας (T12/PR48) και του Εικ. φαρμ./PR48.

Πίνακας 11: Ποσοστά ανταπόκρισης: Μελέτη C216		
Αποτέλεσμα της θεραπείας	T12/PR48 % (n/N)	Εικ. Φαρμ./PR48 % (n/N)
SVR		
Ασθενείς με ιστορικό υποτροπής ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^β	22% (15/68) (13%, 34%) ^β
Ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^β	15% (4/27) (4%, 34%) ^β
Ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^β	5% (2/37) (1%, 18%) ^β
HCV RNA < 25 IU/ml στο Τέλος της Θεραπείας		
Ασθενείς με ιστορικό υποτροπής	87% (126/145)	63% (43/68)
Ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης	73% (36/49)	15% (4/27)
Ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης	39% (28/72)	11% (4/37)
Υποτροπή		
Ασθενείς με ιστορικό υποτροπής	3% (4/126)	63% (27/43)
Ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης	17% (6/36)	0% (0/4)
Ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες και στη συνέχεια χορήγηση εικονικού φαρμάκου επί 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες.

Εικ. φάρμακο/PR48: Χορήγηση εικονικού φαρμάκου επί 16 εβδομάδες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες

^a $P < 0,001$, T12/PR σε σύγκριση με εικ. φάρμακο/PR48. Η διαφορά στα ποσοστά SVR (περιθώριο εμπιστοσύνης 95%) μεταξύ των ομάδων T12/PR και Εικ. φάρμακο/PR ήταν 63 (51, 74) για τα άτομα με ιστορικό υποτροπής, 46 (27, 66) για τα άτομα με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης και 26 (13, 39) για τα άτομα με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης.

^β 95% περιθώριο εμπιστοσύνης

Σε όλους τους πληθυσμούς της μελέτης (ασθενείς με ιστορικό υποτροπής, ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης, ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης), τα ποσοστά SVR ήταν υψηλότερα στην ομάδα T12/PR σε σύγκριση με την ομάδα Εικ. Φαρμ./PR48 σε οποιαδήποτε από τις υποομάδες με βάση το φύλο, την ηλικία, τη φυλή, την εθνότητα, το δείκτη μάζας σώματος, τον υποτύπο γονοτύπου HCV, το επίπεδο HCV RNA έναρξης και το βαθμό της ίνωσης του ήπατος. Στον πίνακα 12 παρατίθενται τα ποσοστά SVR ανά βαθμό ίνωσης του ήπατος.

Πίνακας 12: Ποσοστά SVR με βάση το βαθμό ίνωσης κατά την έναρξη: Μελέτη C216		
Βαθμός ηπατικής ίνωσης	T12/PR	Εικ. Φαρμ./PR48
Ασθενείς με ιστορικό υποτροπής		
Καθόλου ή ελάχιστη ίνωση ή πυλαία ίνωση	84% (68/81)	32% (12/38)
Γεφυρωποιός ίνωση	86% (31/36)	13% (2/15)
Κίρρωση	82% (23/28)	7% (1/15)
Ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης		
Καθόλου ή ελάχιστη ίνωση ή πυλαία ίνωση	79% (19/24)	18% (3/17)

Γεφυροποιός ίνωση	71% (5/7)	0 (0/5)
Κίρρωση	33% (6/18)	20% (1/5)
Ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης		
Καθόλου ή ελάχιστη ίνωση ή πυλαία ίνωση	31% (9/29)	6% (1/18)
Γεφυροποιός ίνωση	47% (8/17)	0 (0/9)
Κίρρωση	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες και στη συνέχεια το εικονικό φάρμακο επί 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες.

Εικ. φάρμακο/PR48: Χορήγηση εικονικού φαρμάκου επί 16 εβδομάδες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες

Στον πίνακα 13 παρατίθενται τα ποσοστά SVR με βάση την ανταπόκριση στην εβδομάδα 4 (μείωση του HCV RNA κατά $< 1 \log_{10}$ ή $\geq 1 \log_{10}$) για ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης και για ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης της ομάδας T12(DS)/PR.

Πίνακας 13: Ποσοστά SVR μέχρι την ανταπόκριση της εβδομάδας 4 (μείωση κατά $< 1 \log_{10}$ ή $\geq 1 \log_{10}$) στην ομάδα T12(DS)/PR48: Μελέτη C216		
Ιστορικό προηγούμενης ανταπόκρισης	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	Μείωση του HCV RNA κατά $< 1 \log_{10}$ την εβδομάδα 4	Μείωση του HCV RNA κατά $\geq 1 \log_{10}$ την εβδομάδα 4
Ασθενείς με ιστορικό μερικής ανταπόκρισης	56% (10/18)	63% (17/27)
Ασθενείς με ιστορικό μηδενικής ανταπόκρισης	15% (6/41)	54% (15/28)

^a περιλαμβάνονται μόνο δεδομένα ασθενών με διαθέσιμη τιμή HCV RNA την εβδομάδα 4

Μελέτη 106 και Μελέτη 107

Η μελέτη 106 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 2 στην οποία εισήχθησαν ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει στην προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στους ασθενείς με ιστορικό υποτροπής από την ομάδα θεραπείας T12/PR24 με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12 της θεραπείας, το ποσοστό SVR ήταν 89% (25/28) και το ποσοστό υποτροπής ήταν 7%.

Η Μελέτη 107 ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού, κυλιόμενη (rollover) μελέτη, μιας μελέτης Φάσης 2 με την τελαπρεβίρη, για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία σε ομάδα ελέγχου (εικονικό φάρμακο, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη) και οι οποίοι δεν είχαν επιτύχει SVR στη μελέτη Φάσης 2. Το ποσοστό SVR στα άτομα της ομάδας που έλαβαν τη θεραπεία με T12/PR24, με ιστορικό υποτροπής και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) την εβδομάδα 4 και 12 της θεραπείας, ήταν 100% (24/24).

Χρήση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a ή 2b

Δύο τύποι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (2a και 2b) μελετήθηκαν στην ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 2a C208 σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 12 εβδομάδες θεραπείας με INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις 4 ομάδες θεραπείας:

- INCIVO 750 mg κάθε 8 ώρες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a 180 µg/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 1.000 ή 1.200 mg/ημέρα
- INCIVO 750 mg κάθε 8 ώρες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 µg/kg/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 800 ή 1.200 mg/ημέρα
- INCIVO 1.125 mg κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a 180 µg/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 1.000 ή 1.200 mg/ημέρα
- INCIVO 1.125 mg κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 µg/kg/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 800 ή 1.200 mg/ημέρα

Ο συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a/ πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των προϊόντων. Την εβδομάδα 12, η χορήγηση του INCIVO ολοκληρώθηκε και οι ασθενείς εξακολουθούσαν να λαμβάνουν μόνο την πρότυπη θεραπεία. Το 73,8% (59/80) των ασθενών στην αθροιστική ομάδα πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a πληρούσαν τα κριτήρια (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 20) για βραχύτερη διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη, έναντι του 61,7% (50/81) των ασθενών στην αθροιστική ομάδα πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b.

Πίνακας 14: Συγκεντρωτικά ποσοστά ανταπόκρισης: Μελέτη C208		
	T12P(2a)R48 N = 80	T12P(2b)R48 N = 81
Αποτέλεσμα θεραπείας	(%) n/N	(%) n/N
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Ιολογική διαφυγή	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Υποτροπή	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO για 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη για 24 ή 48 εβδομάδες

T12/P(2b)R48: INCIVO για 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη για 24 ή 48 εβδομάδες

^a 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά ήταν (-10,8, 12,1)

^b Παρανομαστής ήταν ο αριθμός των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) στο τέλος της θεραπείας

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Μελέτη 112 (EXTEND)

Μία μελέτη παρακολούθησης 3 ετών σε ασθενείς που πέτυχαν SVR με θεραπευτικό σχήμα με βάση το INCIVO κατέδειξε ότι ποσοστό > 99% (122/123) των ασθενών διατήρησαν το SVR τους καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης (μέση διάρκεια 22 μήνες).

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/HIV-1

Μελέτη 110

Η μελέτη 110 ήταν μία φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρόνια λοίμωξη από τον ιό HCV γονότυπου 1 και από τον ιό HIV, οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς είτε δεν λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία (αριθμός CD4 \geq 500 κύτταρα/mm³), είτε είχαν σταθερά ελεγχόμενο HIV (HIV RNA \leq 50 αντίγραφα/ml, αριθμός CD4 \geq 300 κύτταρα/mm³) λαμβάνοντας θεραπεία με εφραβιρένζη ή αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και εμτρισιταβίνη ή λαμβουδίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 12 εβδομάδες λήψης INCIVO (750 mg κάθε 8 ώρες εάν λαμβανόταν σε συνδυασμό με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και εμτρισιταβίνη ή λαμβουδίνη Η 1.125 mg κάθε 8 ώρες εάν λαμβανόταν σε συνδυασμό με εφραβιρένζη, δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και εμτρισιταβίνη) είτε σε εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες. Πενήντα πέντε από τους 60 ασθενείς έλαβαν ριμπαβιρίνη στη σταθερή δόση των 800 mg/ημέρα και οι υπόλοιποι 5 ασθενείς έλαβαν μία δόση ριμπαβιρίνης με βάση το σωματικό βάρος. Κατά την έναρξη, 3 (8%) ασθενείς είχαν γεφυροποιό ίνωση και 2 (5%) ασθενείς είχαν κίρρωση στο σκέλος T12/PR48. Στο σκέλος Εικ. Φαρμ./PR, 2 (9%) ασθενείς είχαν γεφυροποιό ίνωση κατά την έναρξη και κανένας ασθενής δεν είχε κίρρωση κατά την έναρξη. Ο Πίνακας 15 δείχνει τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα σκέλη T12/PR48 και Εικ. Φαρμ./PR48. Το ποσοστό ανταπόκρισης στο σκέλος Εικ. Φαρμ./PR ήταν υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες της διπλής θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (ιστορικά ποσοστά SVR < 36%).

Πίνακας 15: Ποσοστά ανταπόκρισης: Μελέτη 110		
Αποτέλεσμα της Θεραπείας	T12/PR48 % (n/N)	Εικ. Φαρμ./PR % (n/N)
Συνολικό ποσοστό SVR12 ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Ασθενείς σε σχήμα βασισόμενο στην εφραβιρένζη	69% (11/16)	50% (4/8)
Ασθενείς σε σχήμα βασισόμενο σε αταζαναβίρη/ριτοναβίρη	80% (12/15)	50% (4/8)
Ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: Χορήγηση του INCIVO επί 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες, Εικ. Φαρμ./PR: εικονικό φάρμακο επί 12 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες

^a HCV RNA < 25 IU/ml στο παράθυρο παρακολούθησης της εβδομάδας 12

Μελέτη HPC3008

Η μελέτη HPC3008 ήταν μία ανοικτού σχεδιασμού, Φάσης 3b μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρόνια λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και HIV-1, οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για την ηπατίτιδα C, είτε δεν είχαν επιτύχει SVR με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (2a ή 2b) και ριμπαβιρίνη (συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή, προηγούμενη μερική ανταπόκριση και προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml και αριθμό CD4 > 300 κύτταρα/mm³ κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο. Οι ασθενείς έλαβαν INCIVO στη δοσολογία των 750 mg κάθε 8 ώρες, εκτός από τους ασθενείς που λάμβαναν σχήμα που βασιζόταν σε εφραβιρένζη, οι οποίοι έλαβαν INCIVO στη δοσολογία των 1.125 mg κάθε 8 ώρες. Οι ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή οι ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή, οι οποίοι δεν ήταν κίρρωτικοί και πέτυχαν εκτεταμένη ταχεία ιολογική ανταπόκριση (eRVR) έλαβαν 12 εβδομάδες θεραπείας με INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη και ακολούθως 12 εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη (συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδες). Οι ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία και οι ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή που δεν πέτυχαν eRVR, οι ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση, οι ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση, καθώς και όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς έλαβαν 12 εβδομάδες θεραπείας με INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη ακολουθούμενες από 36 εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη (συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ριμπαβιρίνη στη σταθερή δόση των 800 mg/ημέρα. Τα σχήματα της αντιρετροϊκής θεραπείας περιλάμβαναν εφραβιρένζη, αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, ραλετεγκραβίρη, ετραβιρίνη, ή δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με τενοφοβίρη ή αβακαβίρη και είτε λαμβουδίνη, είτε εμτρισταβίνη.

Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αντι-ική αποτελεσματικότητα του INCIVO, της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α και της ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/HIV-1 με βάση το SVR12.

Οι 162 ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν διάμεση ηλικία 46 έτη (εύρος: 20 έως 67 έτη), το 78,4% των ασθενών ήταν άνδρες, το 6,8% είχαν δείκτη μάζας σώματος ≥ 30 kg/m², το 4,3% ήταν μαύροι, το 1,9% ήταν Ασιάτες, το 87,0% είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA ≥ 800.000 IU/ml, το 17,3% είχαν γεφυρωτικό ίνωση, το 13,0% είχαν κίρρωση, το 65,6% είχαν HCV γονότυπου 1a, το 33,8% είχαν HCV γονότυπου 1b, το 39,5% (n = 64) ήταν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία έναντι του HCV, το 17,9% (n = 29) ήταν ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή, το 11,1% (n = 18) ήταν ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση και το 31,5% (n = 51) ήταν ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση. Ο διάμεσος (εύρος) αριθμός κυττάρων CD4 στην έναρξη ήταν 651 (277 έως 1.551 κύτταρα/mm³).

Ο Πίνακας 16 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ανά υποομάδα (ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία, ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή και ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση).

Πίνακας 16: Αποτελέσματα της θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV-1 στη Μελέτη HPC3008			
		Ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία ανά υποομάδα	
Αποτέλεσμα της θεραπείας	Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας N = 64 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή N = 29 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR σε ασθενείς που δεν είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA (μη ανιχνεύσιμος στόχος) τις εβδομάδες 4 και 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Ποσοστά SVR για ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση			
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Ασθενείς με κίρρωση	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Αποτέλεσμα για ασθενείς χωρίς SVR12			
Ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ^β	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Υποτροπή ^γ	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Άλλο ^δ	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^α Στους ασθενείς χωρίς προηγούμενη ανταπόκριση περιλαμβάνονται οι ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση και οι ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση.

^β Ως ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ορίστηκε η περίπτωση κατά την οποία ένας ασθενής πληρούσε έναν ιολογικό κανόνα διακοπής της θεραπείας και/ή είχε ιολογική διαφυγή.

^γ Η υποτροπή ορίστηκε ως HCV RNA ≥ 25 IU/ml κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά από προηγούμενα επίπεδα HCV RNA < 25 IU/ml στο προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας και η μη επίτευξη SVR12.

^δ Στα άλλα αποτελέσματα περιλαμβάνονται ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA στο πραγματικό τέλος της θεραπείας τους οι οποίοι, όμως, δεν είχαν ιολογική διαφυγή, καθώς και ασθενείς με μία ελλείπουσα αξιολόγηση του HCV RNA κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης περιόδου παρακολούθησης.

Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος

Η μελέτη HPC3006 ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη Φάσης 3, για ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους, οι οποίοι ήταν για πρώτη φορά λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και σε σταθερό σχήμα των ανοσοκατασταλτικών τακρολίμους ή κυκλοσπορίνης A. Κανένας ασθενής δεν είχε κίρρωση του ηπατικού μοσχεύματος. Οι Ασθενείς έλαβαν INCIVO σε δοσολογία 750 mg κάθε 8 ώρες. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν με μία δόση 600mg/ημέρα ριμπαβιρίνης και 180 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 12 εβδομάδες θεραπείας με INCIVO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη και ακολούθως 36 εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη (συνολικό διάστημα θεραπείας 48 εβδομάδων).

Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αντι-ική αποτελεσματικότητα του INCIVO, της πεγκυλωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α και της ριμπαβιρίνης σε ασθενείς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος με HCV λοίμωξη με βάση το SVR12.

Οι 74 ασθενείς που εισήχθησαν είχαν μέση ηλικία 56 έτη (εύρος: 43 έως 68 έτη). Το 91,9% των ασθενών ήταν άνδρες, το 24,3% είχαν δείκτη μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, το 1,4% ανήκαν στη Μαύρη φυλή, το 95,9% είχε επίπεδα HCV RNA $\geq 800.000 \text{ IU/ml}$ κατά την έναρξη, το 10,8% είχε γεφυρωποϊό ίνωση, κανένας δεν είχε κίρρωση, το 38,9% είχε γονότυπο 1a του HCV, το 58,3% είχε γονότυπο 1b του HCV, το 2,8% είχε γονότυπο 1d του HCV, το 21,6% είχε γονότυπο IL28B CC, το 54,1% είχε γονότυπο IL28B CT, το 24,3% είχε γονότυπο IL28B TT, το 28,4% (n = 21) δεν είχε υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία HCV, το 71,6% (n = 53) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία [το 14,9% (n = 11) είχε παρουσιάσει υποτροπή σε προηγούμενη θεραπεία, το 40,5% (n = 30) ήταν μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία, το 16,2% (n = 12) δεν μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί], ο διάμεσος χρόνος από τη μεταμόσχευση ήπατος ήταν 2,5 έτη (εύρος 0,6 έως 9,5 έτη), το 67,6% (n = 50) έλαβε τακρολίμους, το 32,4% (n = 24) έλαβε κυκλοσπορίνη A.

Ο πίνακας 17 δείχνει τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης για ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη γονότυπου 1 οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και για ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι ήταν λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και ανά υποομάδες (ασθενείς που έλαβαν τακρολίμους ή κυκλοσπορίνη A)

Πίνακας 17: Αποτελέσματα της θεραπείας σε ασθενείς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 (Μελέτη HPC3006)			
Αποτέλεσμα της θεραπείας	Ασθενείς που έλαβαν τακρολίμους N = 50 % (n/N)	Ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη A N = 24 % (n/N)	Όλοι οι ασθενείς N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Αποτέλεσμα για ασθενείς χωρίς SVR12			
Όλοι οι ασθενείς			
Ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ^α	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Υποτροπή ^β	1% (4/37)	0	7% (4/56)
Άλλο ^γ	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^α Ως ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ορίστηκε η περίπτωση κατά την οποία ένας ασθενής πληρούσε έναν ιολογικό κανόνα διακοπής της θεραπείας και/ή είχε ιολογική διαφυγή. Σημειώστε ότι οι ιολογικοί κανόνες διακοπής που λαμβάνονται υπόψη στην ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτής της θεραπείας είναι πραγματικοί κανόνες διακοπής, δηλ. προέρχονται από δεδομένα διάθεσης και έκθεσης, σε αντίθεση με μαθηματικούς κανόνες διακοπής, δηλ. κανόνες που προέρχονται από δεδομένα HCV RNA.

^β Η υποτροπή ορίστηκε ως ανιχνεύσιμο HCV RNA στο πλάσμα μετά από το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας, με προηγούμενα επίπεδα HCV RNA $< 25 \text{ IU/ml}$ κατά το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας και μη επίτευξη SVR12. Ο παρονομαστής είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA $< 25 \text{ IU/ml}$ κατά το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας ή μία ελλειπούσα αξιολόγηση του HCV RNA κατά το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας και HCV RNA $< 25 \text{ IU/ml}$ κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης περιόδου παρακολούθησης που έπεται του προγραμματισμένου τέλους της θεραπείας.

Στα άλλα αποτελέσματα περιλαμβάνονται ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA στο πραγματικό τέλος της θεραπείας τους οι οποίοι, δεν πληρούν τον ορισμό της ιολογικής αποτυχίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και ασθενείς με μία ελλειπούσα αξιολόγηση του HCV RNA κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης περιόδου παρακολούθησης.

Κλινικές Μελέτες Εξέτασης του Διαστήματος QT

Σε δύο διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία μελέτες, που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της επίδρασης στο διάστημα QT, η μονοθεραπεία με τελαπρεβίρη σε δόση 750 mg κάθε 8 ώρες δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTcF. Σε μία από τις μελέτες αυτές, αξιολογήθηκε δόση τελαπρεβίρης 1.875 mg κάθε 8 ώρες και η μέγιστη μέση αύξηση του QTcF, προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο, ήταν 8,0 msec (90% CI: 5,1-10,9). Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα με δόση τελαπρεβίρης των 1.875 mg κάθε 8 ώρες που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή, ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που

παρατηρήθηκαν στις μελέτες σε ασθενείς με λοίμωξη HCV, που έλαβαν τελαπρεβίρη σε δόση 750 mg κάθε 8 ώρες, σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το INCIVO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη χρόνια ηπατίτιδα C (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τελαπρεβίρης εκτιμήθηκαν σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη HCV. Η τελαπρεβίρη σε μορφή δισκίων 375 mg μπορεί να χορηγείται από το στόμα μαζί με τροφή, σε δόση 1.125 mg δύο φορές την ημέρα επί 12 εβδομάδες, σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Εναλλακτικά, η τελαπρεβίρη σε μορφή δισκίων 375 mg μπορεί να χορηγείται από το στόμα μαζί με τροφή, 750 mg κάθε 8 ώρες επί 12 εβδομάδες, σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Η έκθεση στην τελαπρεβίρη είναι υψηλότερη όταν συγχωρηγείται με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση τελαπρεβίρης σε μονοθεραπεία.

Η έκθεση στην τελαπρεβίρη είναι συγκρίσιμη κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης είτε με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη είτε με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη.

Απορρόφηση

Η τελαπρεβίρη διατίθεται για χορήγηση από το στόμα, απορροφάται κατά πάσα πιθανότητα στο λεπτό έντερο, χωρίς να υπάρχουν δεδομένα απορρόφησης στο παχύ έντερο. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση τελαπρεβίρης επιτυγχάνονται γενικά μετά από 4-5 ώρες. *In vitro* μελέτες σε ανθρώπινα κύτταρα Caco-2 έδειξαν ότι η τελαπρεβίρη αποτελεί ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Η έκθεση στην τελαπρεβίρη ήταν παρόμοια, ανεξάρτητα από το αν η συνολική ημερήσια δόση των 2.250 mg χορηγήθηκε ως 750 mg κάθε 8 ώρες ή 1.125 mg δύο φορές την ημέρα. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μοντελοποίηση της έκθεσης στην τελαπρεβίρη σε σταθερή κατάσταση, οι δείκτες του γεωμετρικού μέσου όρου ελαχίστων τετραγώνων (90% CI) των 1.125 mg δύο φορές την ημέρα έναντι των 750 mg κάθε 8 ώρες ήταν 1,08 (1,02, 1,13) για την $AUC_{24, ss}$, 0,878 (0,827, 0,930) για τη $C_{trough, ss}$ και 1,18 (1,12, 1,24) για τη $C_{max, ss}$.

Η έκθεση στην τελαπρεβίρη αυξήθηκε κατά 20% όταν ελήφθη μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (56 g λίπους, 928 θερμίδες), σε σύγκριση με τη λήψη της μετά από ένα πρότυπο γεύμα φυσιολογικών θερμίδων (21 g λίπους, 533 kcal). Σε σύγκριση με τη χορήγηση μετά από πρότυπο γεύμα φυσιολογικών θερμίδων, η έκθεση (AUC) μειώθηκε κατά 73% όταν η τελαπρεβίρη ελήφθη σε κατάσταση νηστείας, κατά 26% μετά από ένα γεύμα χαμηλών θερμίδων - υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (9 g λίπος, 260 kcal) και κατά 39% μετά από ένα γεύμα χαμηλών θερμίδων - χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (3,6 g λίπος, 249 kcal). Συνεπώς η τελαπρεβίρη πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Κατανομή

Η τελαπρεβίρη συνδέεται κατά περίπου 59% έως 76% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η τελαπρεβίρη συνδέεται κυρίως με την άλφα 1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη λευκωματίνη.

Μετά την από στόματος χορήγηση, ο συνήθης φαινόμενος όγκος κατανομής (V_d) εκτιμήθηκε ότι ήταν 252 l, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων της τάξης του 72,2%.

Βιομετασχηματισμός

Η τελαπρεβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και υπόκειται σε υδρόλυση, οξείδωση και αναγωγή. Πολλοί μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στα κόπρανα, στο πλάσμα και στα ούρα. Μετά από επανειλημμένη από στόματος χορήγηση, το R-διαστερομερές της τελαπρεβίρης (30 φορές λιγότερο δραστικό), το πυραζινοϊκό οξύ και ένας μεταβολίτης που υπέστη αναγωγή στον α-κετοαμιδικό δεσμό της τελαπρεβίρης (όχι δραστικός) παρατηρήθηκε ότι ήταν οι κύριοι μεταβολίτες της τελαπρεβίρης.

Το CYP3A4 είναι μερικώς υπεύθυνο για το μεταβολισμό της τελαπρεβίρης. Άλλα ένζυμα συμμετέχουν επίσης στο μεταβολισμό όπως οι αλδο-κετοαναγωγάσες και άλλα πρωτεολυτικά ένζυμα. Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYP υπερσωμάτια έδειξαν ότι η τελαπρεβίρη ήταν αναστολέας του CYP3A4 και σε μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος παρατηρήθηκε εξαρτώμενη από το χρόνο και τη συγκέντρωση αναστολή του CYP3A4 από την τελαπρεβίρη. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική *in vitro* αναστολή των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1 από την τελαπρεβίρη. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική *in vitro* επαγωγή των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C και CYP3A από την τελαπρεβίρη. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (π.χ. εσιταλοπραμη, ζολπιδέμη, αιθινυλοιστραδιόλη), το ενδεχόμενο της επαγωγής των μεταβολικών ενζύμων από την τελαπρεβίρη δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

In vitro μελέτες αποδεικνύουν ότι η τελαπρεβίρη δεν είναι αναστολέας των UGT1A9 ή UGT2B7. *In vitro* μελέτες με ανασυνδυασμένο UGT1A3 υπέδειξαν ότι η τελαπρεβίρη μπορεί να αναστείλει αυτό το ένζυμο. Η κλινική σημασία αυτού του γεγονότος είναι αβέβαιη καθώς η χορήγηση τελαπρεβίρης με μεμονωμένη δόση βουπρενορφίνης, που δρα μερικώς ως υπόστρωμα του UGT1A3, σε υγιή ενήλικα άτομα δεν οδήγησε σε αυξήσεις της έκθεσης στη βουπρενορφίνη. Καμία σχετική αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης από την τελαπρεβίρη δεν παρατηρήθηκε *in vitro*. Ωστόσο, δεν εξετάστηκαν αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις για να αποκλειστεί η εντερική αναστολή.

Σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα παρατηρήθηκε *in vitro* καταστολή από την τελαπρεβίρη και VRT-127394 των ενζύμων CYP ρυθμιζόμενη μέσω CAR, PXR και Ah πυρηνικών υποδοχέων. Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με υποστρώματα των CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 και UGT1A1, UGT2B7 και UGT1A3 δεν υποδεικνύουν κλινικά καμία σχετική επίδραση στην καταστολή που παρατηρήθηκε *in vitro*. Για άλλα ένζυμα και μεταφορείς (π.χ., CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) που ρυθμίζονται από τους ίδιους πυρηνικούς υποδοχείς, η δυνητική κλινική επίδραση είναι άγνωστη.

Μεταφορείς

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι η τελαπρεβίρη είναι αναστολέας των OATP1B1 και OATP2B1.

In vitro, δεν παρατηρήθηκε καμία σχετική αναστολή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) OCT2 από την τελαπρεβίρη.

Η τελαπρεβίρη είναι ένας ασθενής *in vitro* αναστολέας των μεταφορέων εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) MATE1 και MATE2-K με μία τιμή IC₅₀ 28,3 μM και 32,5 μM, αντίστοιχα. Οι κλινικές επιπτώσεις του ευρήματος αυτού παραμένουν άγνωστες επί του παρόντος.

Αποβολή

Μετά από την εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης 750 mg ¹⁴C-τελαπρεβίρης σε υγιείς εθελοντές, το 90% της ολικής ραδιενέργειας ανεκλήθη στα κόπρανα, τα ούρα και τον εκπνεόμενο αέρα εντός 96 ωρών μετά τη χορήγηση. Η διάμεση ανάκτηση της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ήταν περίπου 82% στα κόπρανα, 9% στον εκπνεόμενο αέρα και 1% στα ούρα. Η συμβολή της αμετάβλητης ¹⁴C – τελαπρεβίρης και της VRT-127394 στην ολική ραδιενέργεια που ανεκλήθη στα κόπρανα ήταν 31,8% και 18,7%, αντίστοιχως.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινόμενη ολική κάθαρση (Cl/F) εκτιμήθηκε ότι ήταν 32,4 l/h, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων 27,2%. Ο μέσος χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση τελαπρεβίρης 750 mg, κυμαινόταν συνήθως μεταξύ 4,0 έως 4,7 ωρών. Σε σταθερή κατάσταση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής είναι περίπου 9-11 ώρες.

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 375 έως 1.875 mg μαζί με τροφή, η έκθεση (AUC) στην τελαπρεβίρη αυξήθηκε ελαφρώς περισσότερο από ότι αναλογικά προς τη δόση, ενδεχομένως λόγω του κορεσμού των μεταβολικών οδών ή της εισροής διαβιβαστών.

Αύξηση της δόσης από τα 750 mg κάθε 8 ώρες στα 1.875 mg κάθε 8 ώρες σε μελέτη πολλαπλής δόσης, οδήγησε σε αύξηση χαμηλότερη από αυτή που αναλογεί (δηλ. περίπου 40%) στην έκθεση στην τελαπρεβίρη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της τελαπρεβίρης αξιολογήθηκε μετά τη χορήγηση εφ' άπαξ δόσης 750 mg σε άτομα χωρίς HCV λοίμωξη με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 30 ml/min). Η μέση C_{max} και AUC της τελαπρεβίρης ήταν 10% και 21% υψηλότερες, αντιστοίχως, σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελαπρεβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η έκθεση σταθερής κατάστασης στην τελαπρεβίρη ήταν 15% χαμηλότερη στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 5-6 κατά Child-Pugh στάδιο A) σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η έκθεση σε σταθερή κατάσταση στην τελαπρεβίρη ήταν 46% χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 7-9 κατά Child-Pugh στάδιο B) σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η επίδραση στις συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης τελαπρεβίρης δεν είναι γνωστή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φύλο

Η επίδραση του φύλου του ασθενούς στην φαρμακοκινητική της τελαπρεβίρης εκτιμήθηκε με χρήση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από μελέτες Φάσης 2 και 3 με το INCIVO. Δεν προσδιορίστηκε σημαντική επίδραση του φύλου.

Φυλή

Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού του INCIVO σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV έδειξε ότι η έκθεση στην τελαπρεβίρη ήταν παρόμοια σε Μαύρους/Αφρο-Αμερικανούς και Καυκάσιους.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα της χρήσης του INCIVO σε ασθενείς με λοίμωξη HCV ηλικίας ≥ 65 ετών και δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα για ασθενείς ηλικίας >70 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία και/ή φαρμακολογία σε πειραματόζωα

Σε αρουραίους και σκύλους, η τελαπρεβίρη σχετίστηκε με αναστρέψιμη μείωση σε παραμέτρους που αφορούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια η οποία συνοδεύθηκε από αναγεννητική ανταπόκριση. Στις περισσότερες μελέτες, τόσο σε αρουραίους όσο και σε σκύλους, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων AST/ALT. Τα επίπεδα ALT στους αρουραίους δεν επανήλθαν εντός των φυσιολογικών ορίων μετά την ανάρρωση. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα στο ήπαρ ήταν παρόμοια στις μελέτες τόσο σε αρουραίους όσο και σε σκύλους και δεν επανήλθαν στο σύνολό τους στα φυσιολογικά όρια μετά την ανάρρωση. Σε αρουραίους (αλλά όχι σε σκύλους), η τελαπρεβίρη προκάλεσε εκφυλιστικές αλλοιώσεις στους όρχεις, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες και δεν επηρέασαν τη γονιμότητα. Γενικά, σε φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα, τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλά σε σύγκριση με τις τιμές στον άνθρωπο.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Η τελαπρεβίρη δεν ελέγχθηκε όσον αφορά την καρκινογένεση. Ούτε η τελαπρεβίρη, ούτε ο κύριος μεταβολίτης της προκάλεσαν βλάβη στο DNA όταν ελέγχθηκαν με την πρότυπη ομάδα προσδιορισμών μεταλλαξιγένεσης, εν τη παρουσία και εν τη απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης.

Επιβάρυνση της γονιμότητας

Η τελαπρεβίρη δεν επηρέασε τη γονιμότητα ή την ικανότητα αναπαραγωγής των αρουραίων.

Ανάπτυξη του εμβρύου

Η τελαπρεβίρη διαπερνά ταχέως τον πλακούντα τόσο σε αρουραίους όσο και σε ποντικούς με συνέπεια την έκθεση εμβρύου: μητέρας σε ποσοστό 19-50%. Η τελαπρεβίρη δεν είχε τερατογόνο δυνατότητα σε αρουραίους ή ποντικούς. Σε μελέτες γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση των μη βιώσιμων εμβρύων. Η δοσολογία στα πειραματόζωα δεν κατέληξε σε όρια έκθεσης σε σύγκριση με την έκθεση του ανθρώπου.

Απέκκριση στο μητρικό γάλα

Κατά τη χορήγηση σε αρουραίους κατά τη διάρκεια του θηλασμού, τα επίπεδα της τελαπρεβίρης και του κύριου μεταβολίτη της ήταν υψηλότερα στο γάλα σε σύγκριση με εκείνα στο πλάσμα. Τα νεογνά των αρουραίων που εκτέθηκαν στην τελαπρεβίρη ενδομητρίως, παρουσίασαν φυσιολογικό σωματικό βάρος κατά την γέννηση. Εντούτοις, όταν ετράφησαν με γάλα γονέων που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με την τελαπρεβίρη, η αύξηση του σωματικού βάρους των νεογνών ήταν χαμηλότερη του φυσιολογικού (ενδεχομένως λόγω αποστροφής στη γεύση). Μετά τον απογαλακτισμό, η αύξηση του σωματικού βάρους των νεογνών επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

οξική ηλεκτρική υπρομελλόζη
όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο)
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
λαουρυλοθειϊκό νάτριο
διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
στεατυλοφομαρικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

πολυβινυλαλκοόλη
πολυαιθυλενογλυκόλη
τάλκης
διοξείδιο τιτανίου (E171)
κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχει 42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με διαγράμμιση στο σημείο ανοίγματος. Προστίθεται αφυγραντικό (ένας θύλακας ή δύο θύλακες).

Το INCIVO διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη (συνολικά 42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) ή 4 φιάλες (συνολικά 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική απαίτηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/720/001 συσκευασία με 4 φιάλες
EU/1/11/720/002 συσκευασία 1 φιάλης

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων.
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν οι ημερομηνίες υποβολής μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας θα συμφωνήσει σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο του εκπαιδευτικού υλικού για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με τις Εθνικές Αρχές πριν την κυκλοφορία στο Κράτος Μέλος.

Ο Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι όλοι οι ιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το INCIVO θα προμηθευτούν εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που περιέχει τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Φυλλάδιο για τους Ιατρούς

Το Φυλλάδιο για τους Ιατρούς πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Δεδομένα ασφάλειας για το Εξανθήμα και τις Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες από τις Φάσεις 2 και 3
- Συχνότητα εμφάνισης εξανθήματος και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων
- Βαθμολόγηση και διαχείριση του εξανθήματος και των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, κυρίως όσον αφορά στα κριτήρια για τη συνέχιση ή διακοπή της τελαπρεβίρης και άλλων συστατικών της θεραπείας.
- Εικόνες εξανθημάτων με βάση διαφορετικούς βαθμούς

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 1 φιάλης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INCIVO 375 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τελαπρεβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 375 mg τελαπρεβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/720/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

incivo 375 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ (συσκευασία 1 φιάλης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INCIVO 375 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τελαπρεβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 375 mg τελαπρεβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/720/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (συσκευασία με 4 φιάλες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INCIVO 375 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τελαπρεβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 375 mg τελαπρεβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 φιάλες που περιέχουν 42 δισκία η καθεμία)
Οι φιάλες δεν πρέπει να διατίθενται μεμονωμένα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/720/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

incivo 375 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ (συσκευασία με 4 φιάλες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INCIVO 375 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τελαπρεβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 375 mg τελαπρεβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/720/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

INCIVO 375 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τελαπρεβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το INCIVO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το INCIVO
3. Πώς να πάρετε το INCIVO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το INCIVO
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το INCIVO και ποια είναι η χρήση του

Το INCIVO δρα κατά του ιού που προκαλεί λοίμωξη ηπατίτιδας C και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18–65 ετών) σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Το INCIVO περιέχει μια ουσία που ονομάζεται τελαπρεβίρη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται “αναστολείς της NS3-4A πρωτεάσης”. Ο αναστολέας της NS3-4A πρωτεάσης μειώνει τα επίπεδα του ιού της ηπατίτιδας C στο σώμα σας. Το INCIVO δεν πρέπει να λαμβάνεται μόνο του και πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη ώστε να είναι βέβαιο ότι η θεραπεία λειτουργεί. Το INCIVO μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν λάβει ποτέ στο παρελθόν θεραπεία ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έχουν λάβει θεραπεία παλαιότερα με σχήματα που βασίζονται στην ιντερφερόνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το INCIVO

Μην πάρετε το INCIVO σε περίπτωση αλλεργίας στην τελαπρεβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Για τον κατάλογο των αντενδείξεων (π.χ. προφυλάξεις σχετικά με την κύηση για άνδρες και γυναίκες) της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης αναφερθείτε στα φύλλα οδηγιών χρήσεώς τους, καθώς το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη. Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με κάποιες αντενδείξεις που αναφέρονται στα φύλλα οδηγιών χρήσης, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Μη χρησιμοποιείτε το INCIVO σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και/ή να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το INCIVO ή το άλλο φάρμακο:

Φάρμακο (ονομασία της δραστικής ουσίας)	Σκοπός του φαρμάκου:
αλφουζοσίνη	για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων διόγκωσης του προστάτη (ανταγωνιστές άλφα-1 υποδοχέων αδρεναλίνης)
αμοδαρόνη, βεπριδίλη, κινιδίνη, άλλα αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ia ή III	για την αντιμετώπιση ορισμένων καρδιακών διαταραχών όπως είναι ο ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αντιαρρυθμικά)
αστεμιζόλη, τερφεναδίνη	για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αλλεργίας (αντιισταμινικά)
ριφαμπικίνη	για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων όπως είναι η φυματίωση (αντιμυκοβακτηριακά)
διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη	για την αντιμετώπιση της ημικρανίας και των πονοκεφάλων (παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας)
σιζαπρίδη	για την αντιμετώπιση ορισμένων καταστάσεων του στομάχου (παράγοντες για την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος)
υπερικό/βάλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	φυτικό προϊόν για την αντιμετώπιση του άγχους
ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης (αναστολείς της HMG CoA αναγωγής)
πιμοζίδη	για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών καταστάσεων (νευροληπτικά)
σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη	Η σιλντεναφίλη ή η τανταλαφίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μίας καρδιοπνευμονικής διαταραχής, που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Υπάρχουν άλλες χρήσεις για τη σιλντεναφίλη και την τανταλαφίλη. Παρακαλούμε αναφερθείτε στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και INCIVO»
κετιαπίνη	για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής
μιδαζολάμη (λήψη από το στόμα), τριαζολάμη (λήψη από το στόμα)	για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσουν από το άγχος (κατασταλτικά/υπνωτικά)
καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη	για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων (αντεπιληπτικά)

Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω, ρωτήστε τον γιατρό σας όσον αφορά την αλλαγή της φαρμακευτικής σας αγωγής.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το INCIVO.

Το INCIVO πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη. Για το λόγο αυτό, είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών που παρέχονται με τα φάρμακα αυτά. Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τα φάρμακά σας, παρακαλούμε απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Βεβαιωθείτε ότι θα ελέγξετε τα παρακάτω και θα ενημερώσετε τον γιατρό σας που σας χορηγεί θεραπεία για τον ιό ηπατίτιδας C (HCV) εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς.

- **Δερματικό εξάνθημα**
Οι ασθενείς που παίρνουν INCIVO μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Μπορεί να υπάρξει φαγούρα με το εξάνθημα. Συνήθως το εξάνθημα είναι ήπιο ή μέτριο αλλά μπορεί να είναι ή να εξελιχθεί σε σοβαρό και/ή απειλητικό για τη ζωή. **Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας σε περίπτωση που εμφανίσετε εξάνθημα ή αν επιδεινωθεί το εξάνθημά σας.** Η χορήγηση του INCIVO δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου εάν διακοπεί από τον γιατρό σας. **Πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά τις πληροφορίες για το Εξάνθημα στην παράγραφο 4 Πιθανές Ανεπιθύμητες Ενέργειες.**
- **Αναιμία (μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων σας)**
Ενημερώστε τον γιατρό σας σε περίπτωση που αισθανθείτε κόπωση, εξασθένηση, δύσπνοια, τάση για λιποθυμία και/ή αίσθηση ότι η καρδιά χτυπά πολύ γρήγορα. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα αναιμίας.
- **Καρδιακά προβλήματα**
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, χαμηλή καρδιακή συχνότητα, μία διαταραχή που παρατηρείται στην καταγραφή της καρδιακής σας λειτουργίας (ΗΚΓ) που ονομάζεται «σύνδρομο παρατεταμένου QT», ή οικογενειακό ιστορικό μίας καρδιοπάθειας που ονομάζεται «συγγενές σύνδρομο QT». Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει επιπλέον παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το INCIVO.
- **Ηπατικά προβλήματα**
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε άλλα προβλήματα με το ήπαρ σας, όπως ηπατική ανεπάρκεια. Σημεία ηπατικών διαταραχών μπορεί να αποτελούν το κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών (ίκτερος), το οίδημα στην κοιλιά (ασκίτης) ή στα πόδια λόγω υγρών και η αιμορραγία από τις διογκωμένες φλέβες (κίρσοι) στον οισοφάγο. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατοπάθειά σας πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το INCIVO.
- **Λοιμώξεις**
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ώστε ο γιατρός σας να μπορεί να αποφασίσει εάν το INCIVO είναι κατάλληλο για εσάς.
- **Μεταμόσχευση οργάνων**
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση ήπατος ή άλλων οργάνων, καθώς το INCIVO μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς στην περίπτωση αυτή.

Αιματολογικές εξετάσεις

Ο γιατρός σας επίσης πρέπει να διεξάγει αιματολογικές εξετάσεις πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας:

- προκειμένου να διαπιστώσει την ποσότητα του ιού στο αίμα σας και να προσδιορίσει εάν έχετε τον τύπο του ιού (γονότυπο 1), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπισθεί με το INCIVO. Με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών θα ληφθούν αποφάσεις όσον αφορά τη θεραπεία σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρχική σας ανταπόκριση στη θεραπεία και την ποσότητα του ιού στο αίμα σας. Εάν η θεραπεία σας δεν είναι αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τα φάρμακά σας. Εάν ο γιατρός σας διακόψει τη χορήγηση του INCIVO, η χορήγηση αυτή δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου.
- προκειμένου να ελέγξει εάν έχετε αναιμία (μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας).
- προκειμένου να ελέγξει αλλαγές σε ορισμένες τιμές των ερυθρών σας αιμοσφαιρίων ή των βιοχημικών σας παραμέτρων. Αυτές μπορεί να παρατηρηθούν στα αποτελέσματα των αιματολογικών σας εξετάσεων. Ο γιατρός σας θα σας τις εξηγήσει. Παραδείγματα είναι: επίπεδα κυττάρων του αίματος, επίπεδα ορμονών του θυρεοειδούς (ένας αδένος στο λαιμό σας, ο οποίος ελέγχει το μεταβολισμό σας), εξετάσεις ήπατος και νεφρών.

Το INCIVO έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο, μόνο, αριθμό ασθενών άνω των 65 ετών. Εάν

ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη χρήση του INCIVO.

Παιδιά και έφηβοι

Το INCIVO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά ή εφήβους, επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και INCIVO

Το INCIVO μπορεί να επηρεάσει άλλα φάρμακα ή άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το INCIVO. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

Φάρμακο (ονομασία της δραστικής ουσίας)	Σκοπός του φαρμάκου:
φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη	για την αντιμετώπιση ορισμένων καρδιακών διαταραχών όπως ο ανώμαλος καρδιακός ρυθμός (αντιαρρυθμικά)
αλφαιντανύλη, φαιντανύλη	για την αντιμετώπιση του πόνου (αναλγητικά) ή χρησιμοποιούμενα κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης για τη νάρκωση
διγοξίνη, ενδοφλέβια λιδοκαΐνη	για την αντιμετώπιση ορισμένων καρδιακών διαταραχών όπως είναι ο μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (αντιαρρυθμικά)
κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη	για την αντιμετώπιση των βακτηριακών λοιμώξεων (αντιβακτηριακά)
βαρφαρίνη, δαμπιγατράνη	για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στο αίμα (αντιπηκτικά)
εσιταλοπράμη, τραζοδόνη	για την αντιμετώπιση των διαταραχών της διάθεσης (αντικαταθλιπτικά)
μετφορμίνη	για την αντιμετώπιση του διαβήτη (αντιδιαβητικά)
δομπεριδόνη	για την αντιμετώπιση του εμέτου και της ναυτίας (αντιεμετικά)
ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη	για την αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά)
κολχικίνη	για την αντιμετώπιση της φλεγμονώδους αρθρίτιδας (παράγοντες για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας)
ριφαμπουτίνη	για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων (αντιμυκοβακτηριακά)
αλπραζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση	βοηθούν στον ύπνο και/ή ανακουφίζουν το άγχος (βενζοδιαζεπίνες)
εσολπιδέμη	βοηθούν στον ύπνο και/ή ανακουφίζουν το άγχος (μη-βενζοδιαζεπινούχα κατασταλτικά)
αμιλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη, βεραπαμίλη	μειώνουν την αρτηριακή πίεση (αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου)
μαραβιρόκη	για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό HIV (CCR5 ανταγωνιστής)
βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη που εισπνέεται/λαμβάνεται από τη μύτη, δεξαμεθαζόνη εάν λαμβάνεται από το στόμα ή με ένεση	για την αντιμετώπιση του άσθματος ή φλεγμονωδών και αυτοάνοσων καταστάσεων (κορτικοστεροειδή)

μποζεντάνη	για την αντιμετώπιση μίας καρδιοπνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης)
αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων HIV (αναστολείς της HIV-πρωτεάσης)
αβακαβίρη, εφαβιρένζη, δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη, ζιδοβουδίνη	για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων HIV (αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης)
φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη	για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης (αναστολείς της HMG CoA αναγωγής)
όλοι οι τύποι ορμονικών αντισυλληπτικών («χάπι»)	ορμονικά αντισυλληπτικά
φάρμακα με βάση οιστρογόνα	θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
κυκλοσπορίνη, σιρολίμους, τακρολίμους	για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος (ανοσοκατασταλτικά), φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ορισμένες ρευματικές νόσους ή για την αποφυγή προβλημάτων κατά τη μεταμόσχευση οργάνων
σαλμετερόλη	για τη βελτίωση της αναπνοής στο άσθμα (εισπνεόμενοι βήτα αγωνιστές)
ρεπαγλινίδη	για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου II (φάρμακο που μειώνει τη γλυκόζη στο αίμα)
μεθαδόνη	για τη θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή (ναρκωτικά)
σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρντεναφίλη	για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας ή την αντιμετώπιση μίας καρδιοπνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (αναστολείς της PDE-5)

Το INCIVO με τροφές και ποτά

Το INCIVO πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται μαζί με τροφή. Η τροφή είναι σημαντική για την επίτευξη των σωστών επιπέδων του φαρμάκου στο σώμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε **έγκυος**, δεν πρέπει να πάρετε το INCIVO. Το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και την ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας. Συνεπώς είναι απολύτως απαραίτητο να λάβετε όλες τις προφυλάξεις ώστε να αποφύγετε την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας αυτής.

Εάν εσείς μείνετε έγκυος ή η γυναίκα σύντροφός σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το INCIVO ή τους επόμενους μήνες, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας (βλέπε παράγραφο “Προφυλάξεις σχετικά με την κύηση για άνδρες και γυναίκες” παρακάτω).

Εάν **θηλάζετε**, πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό πριν ξεκινήσετε τη λήψη του INCIVO. Δεν είναι γνωστό εάν η τελαπρεβίρη, το δραστικό συστατικό του INCIVO, ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Προφυλάξεις σχετικά με την κύηση για άνδρες και γυναίκες

Καθώς το INCIVO πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη και η ριμπαβιρίνη

μπορεί να έχει εξαιρετικά επιβλαβείς επιδράσεις σε ένα έμβρυο, τόσο οι γυναίκες όσο και οι άντρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν **ιδιαίτερες προφυλάξεις** προκειμένου να αποφύγουν την εγκυμοσύνη. Επειδή κάθε αντισυλληπτική μέθοδος μπορεί να αποτύχει, εσείς και ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε τουλάχιστον δύο αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους **κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCIVO και μετά από αυτήν**. Μετά το τέλος της θεραπείας με INCIVO, παρακαλείσθε να αναφερθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης για τις συνεχιζόμενες απαιτήσεις για αντισύλληψη.

Γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες σύντροφοί τους

Ένα ορμονικό αντισυλληπτικό («χάπι») ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το INCIVO. Συνεπώς, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε δύο άλλες αντισυλληπτικές μεθόδους ενώ λαμβάνετε το INCIVO και για χρονικό διάστημα 2 μηνών μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Για περισσότερες πληροφορίες, πρέπει να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν λιποθυμία ή προβλήματα με την όρασή τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCIVO. Να μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές εάν αισθάνεστε ότι έχετε λιποθυμική τάση ή προβλήματα με την όρασή σας όσο υποβάλλεστε σε θεραπεία με το INCIVO. Βλέπε επίσης, τα φύλλα οδηγιών χρήσης της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης.

Το INCIVO περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,3 mg νατρίου ανά δισκίο, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν πρέπει να προσέχετε την ποσότητα αλατιού που λαμβάνετε και να ακολουθείτε μια δίαιτα με χαμηλή ποσότητα νατρίου.

3. Πώς να πάρετε το INCIVO

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για σας.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι:

- **3 δισκία INCIVO δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) μαζί με φαγητό.** Η συνολική δόση είναι 6 δισκία την ημέρα.
- ή
- **2 δισκία INCIVO κάθε 8 ώρες μαζί με φαγητό.** Η συνολική δόση είναι 6 δισκία την ημέρα.

Εάν έχετε ταυτόχρονα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C και λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και παίρνετε εφιαβιρένζη, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι **3 δισκία INCIVO κάθε 8 ώρες μαζί με φαγητό.**

Πρέπει να λαμβάνετε πάντοτε το INCIVO με φαγητό καθώς αυτό είναι σημαντικό, ώστε να επιτυγχάνονται τα σωστά επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό σας. Δεν πρέπει να μειώσετε τη δόση του INCIVO. Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Να μην τα μασάτε, τα σπάτε ή τα διαλύετε πριν τα καταπιείτε. Εάν αντιμετωπίζετε οποιοδήποτε πρόβλημα στην κατάποση ολόκληρων δισκίων, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Καθώς η θεραπεία με το INCIVO πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη, παρακαλείσθε επίσης να αναφερθείτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης για τις οδηγίες όσον αφορά στη δοσολογία των φαρμάκων αυτών. Αν χρειάζεστε βοήθεια, απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας.

Να παίρνετε το INCIVO μαζί με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη κυμαίνεται από 24 έως 48 εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και το εάν έχετε υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν. Ο γιατρός σας θα μετρά τα επίπεδα του ιού στο αίμα σας τις εβδομάδες 4 και 12 για να προσδιορίσει τη διάρκεια της θεραπείας. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει μόσχευμα ήπατος είναι 48 εβδομάδες. Παρακαλείσθε όπως απευθυνθείτε στον γιατρό σας και ακολουθήσετε τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας.

Εάν ο γιατρός σας διακόψει το INCIVO λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή λόγω του ότι δεν είναι αποτελεσματική η θεραπεία, εσείς δεν πρέπει να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία με INCIVO.

Ανοιγμα του πόματος ασφαλείας για παιδιά



Η πλαστική φιάλη φέρει ένα πόμα ασφαλείας για παιδιά που πρέπει να ανοίγεται ως εξής:

- Σπρώξτε το πλαστικό βιδωτό πόμα προς τα κάτω ενώ το στρίβετε με φορά αντίθετη από τους δείκτες του ρολογιού.
- Απομακρύνετε το ξεβιδωμένο πόμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση INCIVO από την κανονική

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως για να ζητήσετε σχετικές συμβουλές. Σε περίπτωση λήψης υπερδοσολογίας, μπορεί να παρουσιάσετε ναυτία, πονοκέφαλο, διάρροια, μειωμένη όρεξη, μη φυσιολογική γεύση και έμετο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το INCIVO

Εάν παίρνετε το INCIVO δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ)

Εάν αντιληφθείτε ότι παραλείψατε μία δόση μέσα σε 6 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης, πρέπει να πάρετε αμέσως τρία δισκία μαζί. Να παίρνετε πάντα τα δισκία μαζί με φαγητό. Εάν αντιληφθείτε ότι παραλείψατε τη δόση μετά την πάροδο 6 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης, τότε παραλείψτε τη δόση αυτή και συνεχίστε τη θεραπεία παίρνοντας τις επόμενες δόσεις στη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν παίρνετε το INCIVO κάθε 8 ώρες

Εάν αντιληφθείτε ότι παραλείψατε μία δόση μέσα σε 4 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης, πρέπει να πάρετε αμέσως δύο δισκία μαζί. Να παίρνετε πάντα τα δισκία μαζί με φαγητό. Εάν αντιληφθείτε ότι παραλείψατε τη δόση μετά την πάροδο 4 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης, τότε παραλείψτε τη δόση αυτή και συνεχίστε τη θεραπεία παίρνοντας τις επόμενες δόσεις στη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσατε να παίρνετε το INCIVO

Με εξαίρεση την περίπτωση όπου ο γιατρός σας σάς συστήσει να διακόψετε τη θεραπεία, συνεχίστε να παίρνετε το INCIVO προκειμένου να διασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας θα συνεχίσει να είναι αποτελεσματικό έναντι του ιού. Εάν ο γιατρός σας σάς συστήσει να διακόψετε το INCIVO, δεν πρέπει να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εξάνθημα

Οι ασθενείς, που λαμβάνουν το INCIVO εμφανίζουν συχνά ένα δερματικό εξάνθημα με φαγούρα. Συνήθως, το εξάνθημα είναι ήπιο ή μέτριο αλλά μπορεί να είναι ή να εξελιχθεί σε σοβαρό και/ή απειλητικό για τη ζωή. Σπάνια, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν και άλλα συμπτώματα μαζί με το εξάνθημα, τα οποία μπορεί να αποτελούν σημείο σοβαρής δερματικής αντίδρασης.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα.

Επίσης, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας:

- σε περίπτωση που επιδεινωθεί το εξάνθημά σας, Ή
- σε περίπτωση που αναπτύξετε άλλα συμπτώματα ταυτόχρονα με το εξάνθημα, όπως:
 - πυρετό
 - κόπωση
 - πρήξιμο στο πρόσωπο
 - πρήξιμο των λεμφαδένων Ή
- σε περίπτωση που εμφανίσετε εκτεταμένο εξάνθημα με απολέπιση του δέρματος, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, γριππώδη συμπτώματα, επώδυνες φυσαλίδες στο δέρμα και φυσαλίδες στο στόμα, τα μάτια και/ή τα γεννητικά όργανα.

Ο γιατρός σας πρέπει να εξετάσει το εξάνθημά σας προκειμένου να προσδιορίσει πώς θα το αντιμετωπίσει. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας. Η χορήγηση του INCIVO δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου εάν διακοπεί από τον γιατρό σας.

Επίσης, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- κόπωση, αδυναμία, δύσπνοια, ζάλη και/ή ταχυπαλμία. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα αναιμίας (μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας),
- λιποθυμία,
- επώδυνη φλεγμονή των αρθρώσεων, συχνότερα στα πόδια (ουρική αρθρίτιδα),
- προβλήματα με την όρασή σας,
- αιμορραγία από τον πρωκτό,
- πρήξιμο του προσώπου.

Τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με το INCIVO παρατίθενται παρακάτω.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία),
- ναυτία, διάρροια, έμετος,
- πρήξιμο των φλεβών του ορθού ή του πρωκτού (αιμορροΐδες), πόνος στον πρωκτό ή το ορθό,
- δερματικό εξάνθημα και φαγούρα στο δέρμα.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μυκητιασική λοίμωξη του στόματος,
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων αίματος, μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων), μείωση της δραστηριότητας του θυρεοειδούς αδένα, αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα σας, μείωση των επιπέδων του καλίου στο αίμα σας, αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης στο αίμα σας,
- μεταβολή της γεύσης,
- λιποθυμία,
- φαγούρα στην περιοχή γύρω ή κοντά στον πρωκτό, αιμορραγία γύρω ή κοντά στον πρωκτό ή στο ορθό, μικρή ρήξη του δέρματος που επενδύει τον πρωκτό, η οποία μπορεί να προκαλέσει πόνο και/ή αιμορραγία κατά τη διάρκεια των εντερικών κινήσεων,
- ερυθρό, σκασμένο, ξηρό, φολιδώδες δέρμα (έκζεμα), εξάνθημα με ερυθρό, σκασμένο, ξηρό, φολιδώδες δέρμα (αποφολιδωτικό εξάνθημα),
- πρήξιμο του προσώπου, πρήξιμο των χεριών και/ή των ποδιών (οίδημα),
- μη φυσιολογική γεύση του προϊόντος.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στο αίμα σας,
- επώδυνη φλεγμονή των αρθρώσεων συχνότερα στα πόδια (ουρική αρθρίτιδα),
- βλάβη του οπισθίου τμήματος του οφθαλμού (αμφιβληστροειδούς),
- φλεγμονή του πρωκτού και του ορθού,
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, πρήξιμο του προσώπου ή των λεμφαδένων, αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο ήπαρ, στους νεφρούς ή στον πνεύμονα (μια αντίδραση που ονομάζεται DRESS)
- κνίδωση
- αφυδάτωση. Τα σημεία και συμπτώματα αφυδάτωσης περιλαμβάνουν αυξημένη δίψα, ξηροστομία, μειωμένη συχνότητα ή όγκο ούρων και σκουρόχρωμα ούρα. Είναι σημαντικό να παραμένετε ενυδατωμένοι με υγρά κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με INCIVO.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 1.000 άτομα):

- διάχυτο, σοβαρό εξάνθημα με απολέπιση του δέρματος, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, συμπτώματα όπως της γρίπης, φυσαλίδες στο στόμα, στα μάτια και/ή τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Αναφερθείτε επίσης στα φύλλα οδηγιών χρήσης της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για τα προϊόντα αυτά.

5. Πώς να φυλάσσεται το INCIVO

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Τα δισκία INCIVO πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Η κάθε φιάλη περιέχει ένα σακουλάκι ή δύο σακουλάκια με αφυγραντικό για να διατηρούνται ξηρά τα δισκία. Μην αφαιρείτε αυτό το αφυγραντικό από τη φιάλη. Μην τρώτε το αφυγραντικό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το INCIVO

Η δραστική ουσία είναι η τελαπρεβίρη. Το κάθε δισκίο INCIVO περιέχει 375 mg τελαπρεβίρης. Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου

οξική ηλεκτρική υπρομελλόζη, όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, λαουρυλοθειικό νάτριο, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, διοξειδίο τιτανίου (E171), κίτρινο οξειδίο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του INCIVO και περιεχόμενο της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Κίτρινα δισκία σχήματος κάψουλας, μήκους περίπου 20 mm, με την επισήμανση 'T375' στη μία πλευρά.

Το INCIVO είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν μία φιάλη ή 4 φιάλες ανά κουτί. Κάθε κουτί περιέχει ένα σακουλάκι ή δύο σακουλάκια που διατηρούν τα δισκία ξηρά (αφυγραντικό). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Quefuz 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

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

Latvija

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

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.