

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

INCIVO 375 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 375 mg telaprevir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 2,3 mg natrium pr. filmovertrukket tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gule, kapselformede tabletter, der er ca. 20 mm lange og mærket "375" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

INCIVO i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin er indiceret til behandling af genotype 1 kronisk hepatitis C hos voksne patienter med kompenseret leversygdom (inklusive cirrose):

- som er behandlingsnaive
- som tidligere er blevet behandlet med interferon-alfa (peglyleret eller ikke-peglyleret) alene eller i kombination med ribavirin, inklusive relapsers, partial responders og null responders (se pkt. 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med INCIVO bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

#### Dosering

INCIVO i en dosis på 1.125 mg (tre 375 mg filmovertrukne tabletter) bør indtages oralt to gange dagligt i forbindelse med et måltid. Alternativt kan en dosis på 750 mg (to 375 mg filmovertrukne tabletter) indtages oralt hver 8. time i forbindelse med et måltid. Den totale døgndosis er 6 tabletter (2.250 mg). Indtagelse af INCIVO uden føde eller uden at overholde doseringsintervallet kan føre til nedsat plasmakoncentration af telaprevir, hvilket kan reducere INCIVOs terapeutiske virkning.

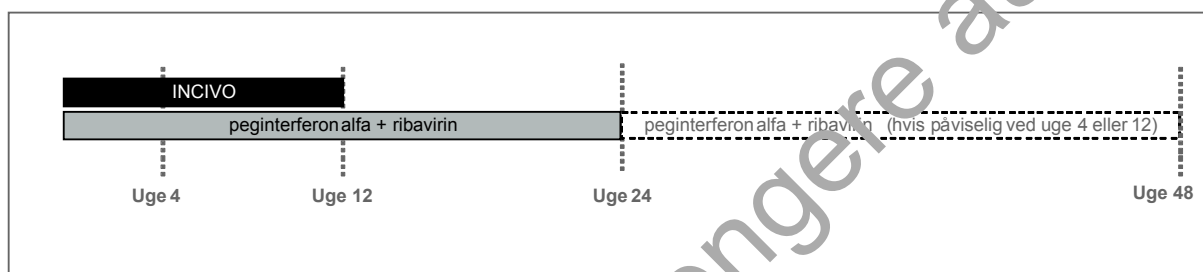
INCIVO skal administreres i kombination med ribavirin og enten pegyleret interferon-alfa-2a eller -2b. Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende valg af pegyleret interferon-alfa-2a eller -2b. Vedrørende særlige doseringsvejledninger for pegyleret interferon-alfa og ribavirin henvises til produktresuméerne for disse lægemidler.

*Behandlingsvarighed for behandlingsnaive voksne og patienter, der har fået tilbagefald efter tidligere behandling (tidligere relapsers)*

Behandlingen med INCIVO skal indledes i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin og gives i 12 uger (se figur 1).

- Patienter med ikke-detekterbar hepatitis C-virus-ribonukleinsyre (HCV-RNA) (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12 skal behandles i yderligere 12 uger med pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene, så den samlede behandlingsvarighed bliver 24 uger.
- Patienter med detekterbart HCV-RNA i enten uge 4 eller 12 skal behandles i yderligere 36 uger med pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene, så den samlede behandlingsvarighed bliver 48 uger.
- For alle patienter med cirrose, uanset om de har ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 eller 12, anbefales supplerende behandling i 36 uger med pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene, så den samlede behandlingsvarighed bliver 48 uger (se pkt. 5.1).

**Figur 1: Behandlingsvarighed for behandlingsnaive patienter og patienter med tilbagefald efter tidligere behandling (tidligere relapsers)**

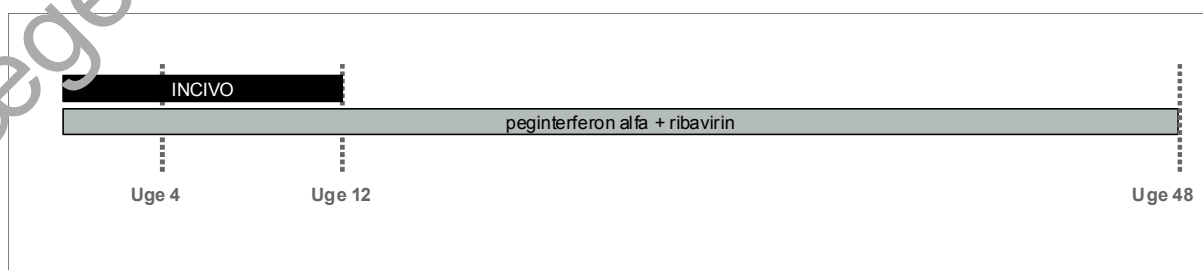


HCV-RNA-niveauer skal kontrolleres i uge 4 og 12 for at fastsætte behandlingsvarighed. I fase 3-studier anvendtes en sensitiv real-time PCR-analyse med en kvantificeringsgrænse på 25 IE/ml og en detektionsgrænse på 10-15 IE/ml til at bestemme om HCV-RNA-niveauer var ikke-detekterbare (HCV-RNA ikke påvist) (se pkt. 5.1). Detekterbar HCV-RNA under den nedre kvantificeringsgrænse bør ikke anvendes som erstatning for "ikke-detekterbart" (HCV-RNA ikke påvist) til at træffe afgørelser om behandlingsvarighed, da det ville kunne føre til en utilstrækkelig varighed af behandlingen og højere relapse-rater. Se Vejledning i seponering af behandling med INCIVO, pegyleret interferon-alfa og ribavirin i tabel 1.

*Behandlingsvarighed for tidligere behandlede voksne med tidligere partial response eller null response*

Behandling med INCIVO skal indledes i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin og gives i 12 uger, hvorefter der behandles med pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene (uden INCIVO), indtil den samlede behandlingsvarighed er 48 uger (se figur 2).

**Figur 2: Behandlingsvarighed for tidligere behandlede patienter med tidligere partial response eller null response**



HCV-RNA-niveauerne bør kontrolleres i uge 4 og 12. Se Vejledning i seponering af behandling med INCIVO, pegyleret interferon-alfa og ribavirin i tabel 1.

### Alle patienter

Eftersom det er højest usandsynligt, at patienter med utilstrækkeligt viralt respons opnår et vedvarende virologisk respons (*sustained virologic response*, SVR), anbefales det, at patienter med HCV-RNA > 1.000 IE/ml i uge 4 eller uge 12 stopper med behandlingen (se tabel 1).

<b>Tabel 1: Vejledning i seponering af behandling med INCIVO, pegyleret interferon-alfa og ribavirin</b>		
<b>Lægemidler</b>	<b>HCV-RNA &gt; 1.000 IE/ml i uge 4 af behandlingen<sup>a</sup></b>	<b>HCV-RNA &gt; 1.000 IE/ml i uge 12 af behandlingen<sup>a</sup></b>
<b>INCIVO</b>	Seponeres permanent	Behandling med INCIVO gennemført
<b>Pegyleret interferon-alfa og ribavirin</b>	Seponeres permanent	

<sup>a</sup> behandling med INCIVO, pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Denne vejledning fungerer muligvis ikke tilsvarende, når der er anvendt en indledende behandling med pegyleret interferon-alfa og ribavirin (lead-in) før start på behandling med INCIVO (se pkt. 5.1).

I fase 3-studier opnåede ingen af patienterne med HCV-RNA > 1.000 IE/ml i enten uge 4 eller uge 12 SVR ved fortsat behandling med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Hos behandlingsnaive patienter i fase 3-studier opnåedes SVR hos 4 ud af 16 patienter (25%) med HCV-RNA-niveauer mellem 100 IE/ml og 1.000 IE/ml i uge 4. Hos patienter med HCV-RNA mellem 100 IE/ml og 1.000 IE/ml i uge 12 opnåedes SVR hos 2 ud af 8 patienter (25%).

Hos tidligere null responders bør det overvejes at udføre en yderligere HCV-RNA-test mellem uge 4 og uge 12. Hvis HCV-RNA-koncentrationen er > 1.000 IE/ml, bør behandling med INCIVO, pegyleret interferon-alfa og ribavirin seponeres.

Hos patienter, der planlægges behandlet i 48 uger i alt, bør behandling med pegyleret interferon-alfa og ribavirin seponeres, hvis de har påviseligt HCV-RNA i uge 24 eller uge 36.

INCIVO skal tages sammen med pegyleret interferon-alfa og ribavirin for at forebygge behandlingssvigt.

For at forebygge behandlingssvigt må doseringen af INCIVO ikke reduceres, og behandlingen må ikke afbrydes.

Hvis behandlingen med INCIVO seponeres på grund af bivirkninger eller på grund af et utilstrækkeligt virologisk respons, må den ikke genoptages.

Der henvises til de respektive produktresuméer for pegyleret interferon-alfa og ribavirin for vejledning om dosisændringer, midlertidig afbrydelse eller seponering eller genoptagelse af behandlingen med disse lægemidler (se pkt. 4.4).

Patienter, der tager INCIVO to gange dagligt, skal informeres om, at hvis de glemmer at tage en dosis INCIVO, og det opdages inden for 6 timer efter det sædvanlige tidspunkt, skal den foreskrevne dosis INCIVO tages hurtigst muligt sammen med føde. Hvis det først opdages mere end 6 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indgift af INCIVO, skal den glemte dosis springes over, og det sædvanlige behandlingsskema følges.

Patienter, der tager INCIVO hver 8. time, skal informeres om, at hvis de glemmer at tage en dosis INCIVO, og det opdages inden for 4 timer efter det sædvanlige tidspunkt, skal den foreskrevne dosis INCIVO tages hurtigst muligt sammen med føde. Hvis det først opdages mere end 4 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indgift af INCIVO, skal den glemte dosis springes over, og det sædvanlige behandlingsskema følges.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af INCIVO til HCV-patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$ ) (se pkt. 4.4). Hos HCV-negative patienter med svært nedsat nyrefunktion observeredes ingen klinisk relevante forandringer i eksponeringen for telaprevir (se pkt. 5.2). Dosisjustering af INCIVO anbefales derfor ikke hos HCV-patienter med nedsat nyrefunktion.

Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af INCIVO hos patienter i hæmodialyse.

Se også produktresuméet for ribavirin vedrørende patienter med  $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ .

#### *Nedsat leverfunktion*

INCIVO anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C, score  $\geq 7$ ) eller dekomenseret leversygdom (ascites, portal hypertensiv blødning, encefalopati og/eller gulsot, der ikke er Gilberts syndrom, se pkt. 4.4). Dosismodifikation af INCIVO er ikke nødvendig, når lægemidlet anvendes til patienter med hepatitis C og let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A, score 5-6).

Der henvises endvidere til produktresuméerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin, som er kontraindiceret ved Child-Pugh-score  $\geq 6$ .

#### Samtidig infektion med HCV og hiv-1 (humant immundefektvirus)

Patienter med samtidig HCV- og hiv-1-infektion skal behandles på samme måde som patienter, der kun er inficeret med HCV. Der skal omhyggeligt tages højde for lægemiddelinteraktioner, se pkt. 4.4 og 4.5. Til patienter på et efavirenz-baseret regime gives INCIVO 1.125 mg hver 8. time. Der henvises til pkt. 5.1 for oplysninger om resultater opnået med patienter med samtidig hiv-infektion.

#### *Levertransplanterede patienter uden cirrose*

Behandling med INCIVO skal indledes i kombination med pegyleret interferon alfa og ribavirin i 12 uger efterfulgt af pegyleret interferon alfa og ribavirin alene i yderligere 36 uger, dvs. en samlet behandlingsvarighed på 48 uger. Det er ikke nødvendigt at justere INCIVO-dosis hos stabile levertransplanterede patienter (se pkt. 4.4 og 5.1). Det anbefales at give en lavere dosis ribavirin (600 mg/dag) ved indledning af behandling med INCIVO (se pkt. 5.1). Ved indledning og seponering af behandling med INCIVO skal doser af co-administreret tacrolimus eller ciclosporin justeres markant (se pkt. 4.4 og 4.5, Immunoprimere midler).

#### *Ældre*

Der foreligger begrænset kliniske data om anvendelse af INCIVO til HCV-patienter  $\geq 65$  år.

#### *Pædiatrisk population*

INCIVOs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

#### Administration

Patienterne bør vejledes om, at tabletterne skal synkes hele (de må f.eks. ikke tygges, deles eller spluses).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig anvendelse af aktive stoffer, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, og som ved forhøjet plasmakoncentration sættes i forbindelse med alvorlige og/eller livstruende hændelser. Disse aktive stoffer omfatter alfuzosin, amiodaron, bepridil, quinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, sekalealkaloider (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin), lovastatin,

simvastatin, atorvastatin, sildenafil eller tadalafil (kun når det anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension), quetiapin og oral anvendelse af midazolam eller triazolam (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af klasse Ia- eller III-antiarytmika med undtagelse af intravenøst lidocain (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af INCIVO og aktive stoffer med stærk CYP3A-induktion, f.eks. rifampicin, perikon (*Hypericum perforatum*), carbamazepin, phenytoin og phenobarbital, hvilket kan føre til lavere eksponering og nedsat virkning af INCIVO.

For en oversigt over kontraindikationerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin henvises til produktresuméerne for disse, eftersom INCIVO skal anvendes i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Alvorligt udslæt

Der er indberettet alvorlige, potentielt livstruende og fatale hudreaktioner i forbindelse med INCIVO-kombinationsbehandling. Efter markedsføring er der observeret toksisk epidermal nekrolyse (TEN), også med et dødeligt forløb (se pkt. 4.8). Der foreligger indberetninger af tilfælde med dødeligt forløb hos patienter med progredierende udslæt og systemiske symptomer, der fortsatte med INCIVO-kombinationsbehandling efter konstatering af en alvorlig hudreaktion.

I placebokontrollerede fase 2- og 3-studier forekom alvorligt udslæt (primært eksematøst og kløende udslæt, der berører over 50% af legemsoverfladen) hos 4,8% af de patienter, der fik INCIVO-kombinationsbehandling, sammenlignet med 0,4% af dem, der fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Data indikerer, at pegyleret interferon-alfa og muligvis også ribavirin kan påvirke hyppigheden og sværhedsgraden af udslæt, der associeres med INCIVO-kombinationsbehandling.

5,8% af patienterne måtte afbryde behandlingen med INCIVO alene på grund af udslæt, og 2,6% af patienterne afbrød INCIVO-kombinationsbehandling pga. udslæt sammenlignet med ingen af dem, der fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin.

I placebokontrollerede fase 2- og 3-studier fik 0,4% af patienterne mistænkt **DRESS** (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). I forbindelse med klinisk brug af INCIVO fik færre end 0,1% af patienterne **Stevens-Johnson syndrom (SJS)**. Alle disse reaktioner forsvandt igen ved seponering af behandlingen.

DRESS viser sig som et udslæt med eosinofili og associeres med et eller flere af følgende symptomer: feber, lymfadenopati, ansigtsødem og påvirkning af indre organer (lever, nyrer, lunger). Det kan opstå når som helst efter behandlingens start, omend de fleste tilfælde opstod seks til ti uger efter indledning af behandling med INCIVO.

Ved ordination bør lægen sørge for, at patienten er velinformeret om risikoen for alvorlige udslæt og ved, at lægen skal kontaktes i tilfælde af et nyt udslæt eller forværring af et eksisterende udslæt. Ethvert udslæt bør overvåges for progression, indtil udslættet forsvinder. Der kan gå flere uger, før udslættet er væk. Forsigtighed tilrådes ved brug af andre lægemidler associeret med alvorlige kutane reaktioner under administration af INCIVO-kombinationsbehandling for at undgå potentiel usikkerhed med hensyn til, hvilket lægemiddel kunne have medvirket til en alvorlig kutan reaktion. I tilfælde af en alvorlig hudreaktion bør det overvejes at seponere andre lægemidler, som vides at være associeret med alvorlige hudreaktioner.

Se pkt. 4.8 vedrørende yderligere oplysninger om mildt til moderat udslæt.

Anbefalinger for overvågning af kutane reaktioner og for seponering af behandling med INCIVO, ribavirin og pegyleret interferon-alfa gengives i tabellen nedenfor:

<b>Kutane reaktioner - omfang og symptomer</b>	<b>Anbefalinger for overvågning af kutane reaktioner og seponering af behandling med INCIVO, ribavirin og pegyleret interferon-alfa ved alvorligt udslæt</b>
Mildt udslæt: lokalt udbrud af hududslæt og/eller hududslæt med begrænset udbredelse (op til flere isolerede steder på kroppen)	Overvåges for progression eller systemiske symptomer, indtil udslættet forsvinder.
Moderat udslæt: Diffust udslæt ≤ 50% af legemsoverfladen	<p>Overvåges for progression eller systemiske symptomer, indtil udslættet forsvinder. Konsultation af speciallæge i dermatologi bør overvejes.</p> <p>Ved progression af et moderat udslæt bør permanent seponering af behandlingen med INCIVO overvejes. Hvis udslættet ikke bedres i løbet af 7 dage efter seponering af INCIVO, bør behandling med ribavirin indstilles. Der kan opstå behov for tidligere indstilling af behandlingen med ribavirin, hvis udslættet forværres til trods for seponering af telaprevir. Pegyleret interferon-alfa kan fortsættes, med mindre der er medicinsk indikation for at indstille denne behandling.</p> <p>Ved moderat udslæt, der progredierer til alvorligt udslæt (≥ 50% legemsoverflade) skal INCIVO seponeres permanent (se nedenfor).</p>
Alvorligt udslæt: Udslættets omfang > 50% af legemsoverfladen eller associeret med vesikler, bullae og ulcerationer andre end SJS	<p>Omgående og permanent seponering af INCIVO. Konsultation af speciallæge i dermatologi anbefales. Overvåges for progression eller systemiske symptomer, indtil udslættet forsvinder.</p> <p>Pegyleret interferon-alfa og ribavirin kan fortsættes. Hvis der ikke ses bedring inden for 7 dage efter seponering af INCIVO, bør det overvejes sekventielt eller samtidigt at indstille eller seponere behandling med ribavirin og/eller pegyleret interferon-alfa. Der kan opstå medicinsk indikation for tidligere indstilling eller seponering af pegyleret interferon-alfa og ribavirin.</p>
Alvorlige hudreaktioner, herunder udslæt med systemiske symptomer, progredierende alvorligt udslæt, mistænkt eller diagnosticeret generaliseret bulløst udslæt, DRESS, SJS/TEN, akut generaliseret eksanternatøs pustulose, erythema multiforme	Omgående og permanent seponering af INCIVO, pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Konsultation af speciallæge i dermatologi.

Hvis INCIVO seponeres på grund af en hudreaktion, må behandlingen ikke genoptages. Se også produktresuméerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med disse lægemidler.

#### Anæmi

I kliniske placebokontrollede fase 2- og 3-studier øgedes den samlede incidens og sværhedsgrad af anæmi med INCIVO-kombinationsbehandling sammenlignet med pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene. Hæmoglobinværdier på < 10 g/dl observeredes hos 34% af de patienter, der fik INCIVO-kombinationsbehandling, og hos 14% af de patienter, der fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Hæmoglobinværdier < 8,5 g/dl blev observeret hos 8%, der fik INCIVO-

kombinationsbehandling, sammenlignet med 2% af de patienter, der fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Der opstår et fald i hæmoglobinniveauet under de første 4 uger af behandlingen, hvor de laveste værdier nås ved slutningen af INCIVO-behandlingen. Efter gennemførelse af behandlingen med INCIVO stiger hæmoglobinværdierne gradvist.

Hæmoglobin bør kontrolleres med jævne mellemrum før og under kombinationsbehandling med INCIVO (se pkt. 4.4 under Laboratorieundersøgelser).

Reduktion af ribavirin-dosis er den foretrukne strategi ved behandling af anæmi, som opstår under behandlingen. Der henvises til produktresuméet for ribavirin for oplysninger om dosisreduktion og seponering af ribavirin. Hvis ribavirin seponeres permanent mhp. behandling af anæmi, skal INCIVO ligeledes seponeres permanent. Hvis INCIVO-behandling seponeres permanent mhp. behandling af anæmi, kan der fortsat behandles med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Ribavirin kan genoptages i henhold til vejledningen for dosisændringer for ribavirin. Doseringen af INCIVO må ikke reduceres, og hvis behandlingen med INCIVO seponeres, må den ikke genoptages.

#### Særlige krav vedrørende graviditet og kontraception

Eftersom INCIVO skal anvendes i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin, gælder kontraindikationerne og advarslerne for disse lægemidler også for kombinationsbehandlingen.

Der er påvist signifikant teratogenicitet og/eller fosterdød hos alle dyrearter efter eksponering for ribavirin, hvorfor det er yderst vigtigt at undgå graviditet hos kvindelige patienter samt hos mandlige patienters kvindelige partnere.

Kvindelige patienter i den fertile alder og deres mandlige partnere samt mandlige patienter og deres kvindelige partnere skal anvende 2 forskellige sikre kontraceptionsmetoder under INCIVO-behandling og efterfølgende som anbefalet i produktresuméet for ribavirin og som beskrevet nedenfor.

Hormonale kontraceptiva kan fortsat tages, men er muligvis ikke pålidelige under INCIVO-behandling og i op til 2 måneder efter afslutning på denne behandling (se pkt. 4.5). I løbet af denne periode bør kvindelige patienter i den fertile alder anvende to sikre ikke-hormonale kontraceptionsmetoder. To måneder efter gennemførelse af INCIVO-behandlingen kan hormonale kontraceptiva atter anvendes som den ene af de to krævede sikre kontraceptionsmetoder.

Yderligere oplysninger fremgår af pkt. 4.5 og 4.6.

#### Hjerte og kar

Resultaterne af et studie udført med raske forsøgspersoner viste en beskedent virkning af telaprevir i en dosis på 1.875 mg hver 8. time på QTcF-intervallet med en placebojusteret maksimal middeltigning på 8,0 millisekunder (90% konfidensinterval: 5,1-10,9) (se pkt. 5.1). Eksponeringen ved denne dosis var sammenlignelig med eksponeringen hos HCV-inficerede patienter, der fik en dosis INCIVO på 750 mg hver 8. time plus pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Den potentielle kliniske betydning af disse fund er dog uvis.

Forsigtighed tilrådes ved brug af INCIVO sammen med klasse Ic-antiarytmika propafenon og flecainid, og behandlingen skal følges med passende klinisk kontrol og ekg.

Forsigtighed tilrådes ved ordination af INCIVO samtidig med lægemidler, som er kendt for at inducere QT-forlængelse, og som er substrater for CYP3A, såsom erythromycin, clarithromycin, telithromycin, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, tacrolimus og salmeterol (se pkt. 4.5). Samtidig anvendelse af INCIVO og domperidon bør undgås (se pkt. 4.5). INCIVO kan øge koncentrationerne af det samtidigt administrerede lægemiddel, hvilket kan resultere i en øget risiko for kardielle bivirkninger associeret med disse lægemidler. Hvis samtidig anvendelse af sådanne lægemidler og INCIVO skønnes absolut nødvendig, anbefales klinisk kontrol inklusive ekg-vurderinger. Se også pkt. 4.3 vedrørende lægemidler, som er kontraindiceret ved behandling med INCIVO.



Anvendelse af INCIVO bør undgås hos patienter med medfødt QT-forlængelse eller familiær anamnese med medfødt QT-forlængelse eller pludselig død. I de tilfælde, hvor behandling med INCIVO hos sådanne patienter skønnes absolut nødvendig, skal patienterne kontrolleres nøje inklusive ekg-vurderinger.

Forsigtighed tilrådes ved anvendelse af INCIVO hos patienter med:

- erhvervet QT-forlængelse i anamnesen
- klinisk relevant bradykardi (vedvarende hjertefrekvens < 50 slag i minuttet)
- hjertesvigt i anamnesen med nedsat ejection fraction i venstre ventrikel
- behov for lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, men hvis metabolisme ikke hovedsageligt beror på CYP3A4 (f.eks. methadon, se pkt. 4.5).

Disse patienter bør kontrolleres nøje inklusive ekg.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen (f.eks., hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalcæmi) bør kontrolleres og korrigeres efter behov før indledning af og under behandlingen med INCIVO.

#### Patienter med fremskreden leversygdom

Hypoalbuminæmi og lavt trombocytaltal er blevet identificeret som prædiktorer for alvorlige komplikationer af leversygdom såvel som af interferonbaserede terapier (f.eks. kompenseret leverlidelse, alvorlige bakterieinfektioner). Endvidere er der set en høj hyppighed af anæmi ved anvendelse af INCIVO sammen med peginterferon og ribavirin hos patienter med disse karakteristika. Anvendelse af INCIVO i kombination med peginterferon og ribavirin anbefales ikke til patienter med et trombocytaltal < 90.000/mm<sup>3</sup> og/eller albumin < 3,3 g/dl. Hvis INCIVO anvendes til patienter med fremskreden leversygdom, anbefales meget tæt monitorering og tidlig behandling af uønskede virkninger.

#### Laboratorieundersøgelser

HCV-RNA-niveauerne bør kontrolleres i uge 4 og 12 samt når der er klinisk indikation for dette (se også vejledningen i seponering af behandling med INCIVO, pkt. 4.2).

Følgende laboratorieundersøgelser (komplet blodstatus inklusive differentialtælling af leukocytyper, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunktionsprøver, TSH, urat) skal udføres hos alle patienter før indledning af kombinationsbehandling med INCIVO.

Anbefalede *baseline*værdier for indledning af INCIVO-kombinationsbehandling:

- Hæmoglobin: ≥ 12 g/dl (kvinder); ≥ 13 g/dl (mænd)
- Trombocytaltal ≥ 90.000/mm<sup>3</sup>
- Neutrofile granulocytter ≥ 1.500/mm<sup>3</sup>
- Velkontrolleret thyroideafunktion (TSH)
- Beregnet kreatininclearance ≥ 50 ml/min
- Kalium ≥ 3,5 mmol/l
- Albumin ≥ 3,3 g/dl

Hæmatologisk evaluering (inklusive differentialtælling af leukocytyper) anbefales i uge 2, 4, 8 og 12 og efter klinisk behov.

Klinisk-kemiske undersøgelser (elektrolytter, serumkreatinin, urat, leverenzymmer, bilirubin, TSH) bør udføres lige så hyppigt som de hæmatologiske undersøgelser eller ved klinisk indikation (se pkt. 4.8).

Se produktresuméerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin inklusive behov for graviditetsprøver (se pkt. 4.6).

#### Anvendelse af INCIVO i kombination med pegyleret interferon-alfa-2b

Fase 3-studierne blev alle udført med pegyleret interferon-alfa-2a i kombination med INCIVO og ribavirin. Der foreligger ingen data baseret på INCIVO i kombination med pegyleret interferon-alfa-2b hos tidligere behandlede patienter og kun begrænsede data fra behandlingsnaive patienter. Naive patienter, der fik enten pegyleret interferon-alfa-2a/ribavirin (n = 80) eller pegyleret interferon-alfa-

2b/ribavirin (n = 81) i kombination med INCIVO, havde sammenlignelige SVR-rater. Patienterne, der fik pegyleret interferon-alfa-2b, fik dog hyppigere viralt gennembrud og var mindre tilbøjelige til at opfylde kriterierne for en afkortet samlet behandlingsvarighed (se pkt. 5.1).

#### Generelt

INCIVO må ikke gives som monoterapi, men skal ordineres i kombination med både pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Produktresuméerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin skal derfor gennemgås før indledning af behandling med INCIVO.

Der foreligger ingen kliniske data om fornyet behandling af patienter, som oplevede svigt af behandling baseret på HCV-NS3-4A-proteasehæmmere (se pkt. 5.1).

#### Utilstrækkeligt virologisk respons

Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke opnår et tilstrækkeligt virologisk respons (se pkt. 4.2 og 4.4, Laboratorieundersøgelser).

#### Anvendelse af INCIVO til behandling af andre HCV-genotyper

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at forsvare behandling af patienter med andre HCV-genotyper end genotype1. INCIVO anbefales derfor ikke til patienter med genotype 1 HCV.

#### Nedsat nyrefunktion

Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 50 ml/min) eller hos patienter i hæmodialyse. Se pkt. 4.4 under Laboratorieundersøgelser. Der henvises også til produktresuméet for ribavirin vedrørende patienter med CrCl < 50 ml/min (se også pkt. 4.2 og 5.2).

#### Nedsat leverfunktion

INCIVO er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C, score  $\geq 10$ ) eller dekomenseret leversygdom (ascites, portal hypertensiv blødning, encefalopati og/eller gulsot, der ikke er Gilberts syndrom), og anbefales ikke til disse populationer.

INCIVO er ikke undersøgt hos HCV-inficerede patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B, score 7-9). Hos HCV-negative patienter med moderat nedsat leverfunktion blev der observeret nedsat eksponering for telaprevir. Der er ikke fastsat en passende dosering af INCIVO til patienter inficeret med hepatitis C, som har moderat nedsat leverfunktion. INCIVO anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Se produktresuméerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin, som skal gives sammen med INCIVO.

#### Organtransplanterede patienter

INCIVO i kombination med pegyleret interferon alfa og ribavirin blev evalueret hos 74 HCV-1-inficerede levertransplanterede patienter uden cirrose, som fik enten tacrolimus eller ciclosporin. Ved indledning af behandling med INCIVO skal doser af co-administreret tacrolimus eller ciclosporin nedsættes markant, herunder en forlængelse af doseringsintervallet for tacrolimus, med henblik på at opretholde den terapeutiske plasmakoncentration af det immunsupprimerende middel. Når behandlingen med INCIVO er fuldført, skal doserne af tacrolimus eller ciclosporin øges, og doseringsintervallet for tacrolimus skal afkortes. Nogle patienter kan have brug for en højere dosis af tacrolimus eller ciclosporin end ved indledning af behandlingen. Disse ændringer skal baseres på hyppig monitorering af plasmakoncentrationen af tacrolimus eller ciclosporin under behandlingen med INCIVO. Der henvises til pkt. 4.2, 4.5, Immunsupprimerende midler, 4.8 og 5.1 for oplysninger om brugen af INCIVO i kombination med pegyleret interferon alfa og ribavirin til behandlingsnaive og behandlingserfarne HCV-1-inficerede patienter, som var levertransplantatmodtagere og i stabil behandling med de immunsupprimerende midler tacrolimus eller ciclosporin.

Der foreligger ingen kliniske data om behandling af patienter før eller under transplantation af lever eller andre organer med INCIVO i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin.

Samtidig infektion med hepatitis C/hiv

Interaktioner mellem telaprevir og antiretrovirale midler mod hiv er hyppige, og anbefalingerne i tabel 2, pkt. 4.5 skal følges nøje.

Blandt de hiv-regimer, der kan anvendes (ikke begrænset til nedenstående), skal der tages højde for følgende:

Atazanavir/ritonavir: Denne kombination er forbundet med en høj forekomst af hyperbilirubinæmi/icterus. I studie HPC3008 (se pkt. 4.8 og 5.1) blev der observeret forbigående bilirubin-stigning af grad 3 (2,5 til  $\leq 5$  X ULN) og grad 4 ( $> 5$  X ULN) under behandling med INCIVO hos henholdsvis 39% og 22% af de 59 patienter, der fik atazanavir/ritonavir.

Efavirenz: Med denne kombination skal telaprevir-dosis øges til 1.125 mg tre gange dagligt (hver 8. time).

#### Samtidig infektion med hepatitis C og hepatitis B-virus

Der foreligger ingen data om anvendelse af INCIVO til patienter, som er co-inficeret med både hepatitis C og hepatitis B.

#### Pædiatrisk population

INCIVO anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt hos denne population.

#### Thyroideasygdom

Der kan forekomme stigning i thyroidea-stimulerende hormon (TSH) under INCIVO kombinationsbehandling, hvilket kan indikere forværring eller recidiv af eksisterende eller tidligere hypothyroidisme eller debut af hypothyroidisme (se pkt. 4.5). TSH-niveauer bør bestemmes før og under INCIVO-kombinationsbehandlingen, og behandles som klinisk indiceret, inklusiv potentiel justering af thyroideahormon-substitutionsbehandlingen hos patienter med eksisterende hypothyroidisme (se pkt. 4.4, Laboratorieundersøgelser).

#### Lægemedelinteraktioner

Telaprevir er en stærk hæmmer af det vigtige lægemiddelmetaboliserende enzym CYP3A4. Hvis telaprevir gives sammen med lægemidler, der i omfattende grad metaboliseres af dette enzym, må der forventes øget systemisk eksponering. Se listen i pkt. 4.3 over lægemidler, som er kontraindiceret sammen med INCIVO på grund af potentielt livstruende bivirkninger eller potentiel manglende terapeutisk virkning af INCIVO. Vedrørende påviste og andre potentielt signifikante lægemiddelinteraktioner henvises til pkt. 4.5.

#### Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i INCIVO

Dette lægemiddel indeholder 2,3 mg natrium pr. tablet, og patienter som er på natrium- eller saltfattig diæt, skal tage hensyn hertil.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Telaprevir metaboliseres delvist i leveren af CYP3A, og det er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). Andre enzymer er også involveret i metabolismen (se pkt. 5.2). Samtidig anvendelse af INCIVO og lægemidler, der inducerer CYP3A og/eller P-gp, kan nedsætte plasmakoncentrationen af telaprevir markant. Samtidig anvendelse af INCIVO og lægemidler, der hæmmer CYP3A og/eller P-gp, kan øge plasmakoncentrationen af telaprevir.

INCIVO er en stærk, tidsafhængig CYP3A4-hæmmer, der også hæmmer P-gp markant. Tidsafhængigheden indikerer, at hæmning af CYP3A4 kan blive forstærket i løbet af de første 2 ugers behandling. Efter endt behandling vil der gå omtrent en uge, før hæmningen er aftaget helt. Administration af INCIVO kan øge den systemiske eksponering for lægemidler, der er substrater for CYP3A eller P-gp. Dette kan øge eller forlænge deres virkning og bivirkninger. Ud fra resultater fra

kliniske lægemiddelinteraktionsstudier (f.eks. med escitalopram, zolpidem, ethinylestradiol) kan det ikke udelukkes, at telaprevir inducerer metaboliske enzymer.

Telaprevir hæmmer de 2 organiske anion-transportpolypeptider (OATP) OATP1B1 og OATP2B1. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af INCIVO og lægemidler, der transporteres af disse transportører, såsom fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, bosentan og repaglinid (se tabel 2). Simvastatin er kontraindiceret, da det forventes at øge eksponeringen markant på grund af en række forskellige mekanismer.

Ud fra *in vitro*-studier kan telaprevir potentielt øge plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis elimination afhænger af MATE1 og MATE2-K (MATE = *multidrug and toxin extrusion*) (se tabel 2)

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### Lægemidler, hvor samtidig anvendelse er kontraindiceret (se pkt. 4.3)

INCIVO må ikke gives samtidig med aktive stoffer hvis clearance i høj grad er afhængig af CYP3A og hvor øget plasmakoncentration af disse aktive stoffer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmi (amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pinoxid, quinidin, terfenadin) eller perifer vasospasme eller iskæmi (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin) eller myopati inklusive rabdomyolyse (lovastatin, simvastatin, atorvastatin) eller forlænget eller øget sedation eller respiratorisk depression (quetiapin, oral midazolam eller triazolam) eller hypotension eller hjertearytmi (alfuzosin og sildenafil mod pulmonal arteriel hypertension).

INCIVO må ikke anvendes samtidig med klasse Ia- eller III-antiarytmika med undtagelse af intravenøst lidocain.

Forsigtighed tilrådes ved brug af INCIVO sammen med klasse Ic-antiarytmika propafenon og flecainid, og behandlingen skal følges med passende klinisk kontrol inklusive ekg-vurderinger (se pkt. 4.4).

#### *Rifampicin*

Rifampicin reducerer telaprevirs plasma-AUC med ca. 92%, og INCIVO må derfor ikke anvendes samtidig med rifampicin.

#### *Perikon (Hypericum perforatum)*

Telaprevirs plasmakoncentration kan blive reduceret ved samtidig brug af plantelægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*), og enhver medicin, der indeholder perikon, må derfor ikke kombineres med INCIVO.

#### *Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital*

Co-administration af induktorer kan føre til lavere eksponering for telaprevir med risiko for nedsat virkning. Potente CYP3A-induktorer såsom carbamazepin, phenytoin og phenobarbital er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### *Svage og moderate CYP3A-induktorer*

Svage og moderate CYP3A-induktorer bør undgås – især hos patienter, som er tidligere behandlingsresponder (med partial response eller null response på pegyleret interferon-alfa/ribavirin), med mindre der gives specifikke dosisrekommendationer (se tabel 2).

#### Andre kombinationer

Tabel 2 viser dosisrekommendationer som følge af lægemiddelinteraktioner med INCIVO. Disse rekommendationer er baseret på enten lægemiddelinteraktionsstudier (mærket med \*) eller forventede interaktioner pga. det forventede omfang af interaktioner og potentialet for alvorlige bivirkninger eller nedsat effekt. I de fleste lægemiddelinteraktionsstudier anvendtes en telaprevir-dosis på 750 mg hver 8. time. I betragtning af, at et regime med 1.125 mg to gange dagligt resulterer i den samme døgn dosis og tilsvarende eksponering for telaprevir, forventes de respektive lægemiddelinteraktioner at være sammenlignelige.

Pilens retning ( $\uparrow$  = stigning,  $\downarrow$  = fald,  $\leftrightarrow$  = ingen ændring) for de enkelte farmakokinetiske parametre er baseret på, at 90%-konfidensintervallet for den geometriske gennemsnitsratio ligger inden for ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller over ( $\uparrow$ ) 80-125%-intervallet.

<b>Tabel 2: INTERAKTIONER OG DOSISREKOMMANDATIONER I FORBINDELSE MED ANDRE LÆGEMIDLER</b>		
<b>Lægemidler inddelt efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på koncentration af INCIVO eller samtidigt lægemiddel og mulig mekanisme</b>	<b>Klinisk anmærkning</b>
<b>ANALGETIKA</b>		
alfentanil fentanyl	$\uparrow$ alfentanil $\uparrow$ fentanyl	Omhyggelig monitorering af den terapeutiske virkning og bivirkninger (herunder respirationsdepression) anbefales ved samtidig anvendelse af telaprevir og alfentanil eller fentanyl, inklusive orale, bukkale og nasale formuleringer samt transdermale eller transnasale depotformuleringer af fentanyl, specielt ved behandlingsstart. Dosisjustering af fentanyl eller alfentanil kan være nødvendig. De mest markante virkninger forventes at være med orale, nasale og bukkale/sublinguale formuleringer af fentanyl.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
lidocain (intravenøst)	$\uparrow$ lidocain hæmning af CYP3A	Forsigtighed tilrådes, og klinisk monitorering anbefales, når intravenøst lidocain administreres til behandling af akut ventrikulær arytmie.
digoxin*	$\uparrow$ digoxin AUC 1,85 (1,70-2,00) $C_{max}$ 1,50 (1,36-1,65) effekt på P-gp-transport i tarmen	Initialdosis af digoxin bør være den lavest mulige dosis. Serumkoncentrationen af digoxin bør kontrolleres og anvendes til dosistitrering af digoxin mhp. at opnå den ønskede kliniske virkning.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
clarithromycin erythromycin telithromycin troleandomycin	$\uparrow$ telaprevir $\uparrow$ antibiotika hæmning af CYP3A	Forsigtighed tilrådes, og klinisk monitorering anbefales ved samtidig anvendelse af INCIVO. Forlænget QT-interval og torsades de pointes er rapporteret i forbindelse med clarithromycin og erythromycin. Forlænget QT-interval er rapporteret i forbindelse med telithromycin (se pkt. 4.4).
<b>ANTIKOAGULANTER</b>		
warfarin	$\uparrow$ eller $\downarrow$ warfarin modulering af metaboliske enzymer	Monitorering af INR ( <i>international normalised ratio</i> ) anbefales ved samtidig anvendelse af telaprevir.
dabigatran	$\uparrow$ dabigatran $\leftrightarrow$ telaprevir effekt på P-gp-transport i tarmen	Forsigtighed tilrådes, og klinisk kontrol med laboratorieundersøgelser anbefales.

<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
carbamazepin*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C <sub>max</sub> 0,79 (0,70-0,90) C <sub>min</sub> 0,53 (0,44-0,65) ↔ carbamazepin AUC 1,10 (0,99-1,23) C <sub>max</sub> 1,09 (0,98-1,21) C <sub>min</sub> 1,10 (0,97-1,24) carbamazepin inducerer CYP3A, mens telaprevir hæmmer CYP3A	Co-administration af carbamazepin er kontraindiceret.
phenytoin*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C <sub>max</sub> 0,68 (0,60-0,77) C <sub>min</sub> 0,32 (0,25-0,42) ↑ phenytoin AUC 1,31 (1,15-1,49) C <sub>max</sub> 1,27 (1,09-1,47) C <sub>min</sub> 1,36 (1,21-1,53) phenytoin inducerer CYP3A, mens telaprevir hæmmer CYP3A	Co-administration af phenytoin er kontraindiceret.
phenobarbital	↓ telaprevir ↑ eller ↓ phenobarbital phenobarbital inducerer CYP3A, mens telaprevir hæmmer CYP3A	Co-administration af phenobarbital er kontraindiceret.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C <sub>max</sub> 0,70 (0,65-0,76) C <sub>min</sub> 0,58 (0,52-0,64) mekanisme ukendt	Klinisk relevans ukendt. Der kan være behov for dosisøgning ved kombination med telaprevir.
trazodon	↑ trazodon hæmning af CYP3A	Samtidig brug kan føre til bivirkninger i form af kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope. Hvis trazodon eller anvendes sammen med telaprevir, skal der udvises forsigtighed ved denne kombination, og det bør overvejes at give en lavere dosis af trazodon.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
metformin	↑ metformin hæmning af MATE1 og MATE2-K	Tæt monitorering af metformins virkning og sikkerhed anbefales ved start eller stop af behandling med INCIVO hos patienter, der får metformin. Justering af metformindosis kan være nødvendig.
<b>ANTIEMETIKA</b>		
domperidon	↑ domperidon hæmning af CYP3A	Samtidig anvendelse af domperidon og INCIVO bør undgås (se pkt. 4.4).

<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
ketoconazol* itraconazol posaconazol voriconazol	<p>↑ ketoconazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C<sub>max</sub> 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketoconazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C<sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (sammen med ketoconazol 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C<sub>max</sub> 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ eller ↓ voriconazol</p> <p>Hæmning af CYP3A. Eftersom der indgår flere enzymer i voriconazols metabolisme, er det vanskeligt at forudsige stoffets interaktion med telaprevir.</p>	<p>Ved behov for samtidig anvendelse anbefales det ikke at anvende høje doser af itraconazol (&gt; 200 mg/dag) eller ketoconazol (&gt; 200 mg/dag). Forsigtighed tilrådes, og klinisk monitorering af itraconazol, posaconazol og voriconazol anbefales.</p> <p>Forlænget QT-interval og torsades de pointes er rapporteret i forbindelse med voriconazol og posaconazol. Forlænget QT-interval er rapporteret i forbindelse med ketoconazol (se pkt. 4.4). Voriconazol bør ikke anvendes til patienter, der er i behandling med telaprevir, med mindre en vurdering af benefit/risk-forholdet berettiger dette.</p>
<b>MIDLER MOD ARTHRITIS URICA</b>		
colchicin	<p>↑ colchicin hæmning af CYP3A</p>	<p>Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør ikke ordineres colchicin sammen med INCIVO på grund af risikoen for colchicintoksicitet.</p> <p>Hos patienter med normal nyre- og leverfunktion anbefales det at indstille colchicinbehandlingen midlertidigt eller kun gennemføre et begrænset behandlingsforløb med colchicin med en reduceret colchicindosis.</p>
<b>ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER</b>		
rifabutin	<p>↓ telaprevir ↑ rifabutin rifabutin medfører induktion af CYP3A, telaprevir hæmmer CYP3A</p>	<p>Telaprevir kan blive mindre virksomt på grund af de nedsatte koncentrationer. Rifabutin og telaprevir anbefales ikke anvendt samtidig.</p>
rifampicin*	<p>↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C<sub>max</sub> 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicin rifampicin medfører induktion af CYP3A, telaprevir hæmmer CYP3A</p>	<p>Samtidig brug af rifampicin og telaprevir er kontraindiceret.</p>
<b>ANTISYKOTIKA</b>		
quetiapin	<p>Eftersom telaprevir hæmmer CYP3A, forventes en øget koncentration af quetiapin.</p>	<p>Samtidig administration af INCIVO og quetiapin er kontraindiceret, da quetiapinrelateret toksicitet derved kan øges. En øget koncentration af quetiapin kan føre til koma.</p>
<b>BENZODIAZEPINER</b>		
alprazolam*	<p>↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C<sub>max</sub> 0,97 (0,92-1,03)</p>	<p>Klinisk relevans ukendt.</p>

parenteral anvendelse af midazolam*	↑ midazolam (intravenøst) AUC 3,40 (3,04-3,79) C <sub>max</sub> 1,02 (0,80-1,31)	Samtidig brug bør finde sted under forhold, der muliggør klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller langvarig sedation. Dosisreduktion ved parenteral anvendelse af midazolam bør overvejes – især hvis der anvendes mere end en enkelt dosis midazolam.  Samtidig brug af oralt midazolam eller triazolam og telaprevir er kontraindiceret.
oralt midazolam*	↑ midazolam (per os) AUC 8,96 (7,75-10,35) C <sub>max</sub> 2,86 (2,52-3,25)	
oralt triazolam	↑ triazolam  Hæmning af CYP3A	
zolpidem (benzodiazepinlignende sedativ)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C <sub>max</sub> 0,58 (0,52-0,66) mekanisme ukendt	Klinisk relevans ukendt. Der kan være behov for dosisøgning for at vedligeholde virkningen.
<b>CALCIUMANTAGONISTER</b>		
amlodipin*	↑ amlodipin AUC 2,79 (2,58-3,01) C <sub>max</sub> 1,27 (1,21-1,33) hæmning af CYP3A	Forsigtighed tilrådes, og dosisreduktion for amlodipin bør overvejes. Klinisk monitorering anbefales.
diltiazem felodipin nicardipin nifedipin nisoldipine verapamil	↑ calciumantagonister hæmning af CYP3A og/eller effekt på P-gp-transport i tarmen	Forsigtighed tilrådes, og klinisk monitorering af patienterne anbefales.
<b>CCR5-ANTAGONISTER</b>		
maraviroc*	↑ maraviroc AUC <sub>12</sub> 9,49 (7,94-11,34) C <sub>max</sub> 7,81 (5,92-10,32) C <sub>12</sub> 10,15 (6,73-11,85) Det er ikke sandsynligt, at koncentrationen af telaprevir påvirkes af co-administration af maraviroc (vurderet på baggrund af historiske data og telaprevirs elimineringsvej).	Maraviroc 150 mg to gange dagligt ved co-administration med telaprevir.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
systemisk dexamethason	↓ telaprevir induktion af CYP3A	Samtidig brug kan medføre nedsat terapeutisk virkning af telaprevir. Kombinationen bør derfor anvendes med forsigtighed, og anden behandling bør overvejes.
til inhalation/nasal anvendelse fluticason budesonid	↑ fluticason ↑ budesonid hæmning af CYP3A	Co-administration af fluticason eller budesonid og telaprevir anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen for systemiske bivirkninger af kortikosteroid.
<b>ENDOTHELINRECEPTORANTAGONIST</b>		
bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir bosentan medfører induktion af CYP3A, telaprevir hæmmer CYP3A og organisk anion-transportpolypeptider (OATP)	Forsigtighed tilrådes, og klinisk monitorering anbefales.



<b>ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV: HIV-PROTEASEHÆMMERE</b>		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C <sub>max</sub> 0,79 (0,74-0,84) C <sub>min</sub> 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,43) C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,98) C <sub>min</sub> 1,85 (1,40-2,44) telaprevir hæmmer CYP3A	Hyperbilirubinæmi ses ofte med denne kombination. Klinisk kontrol og laboratorieundersøgelser for hyperbilirubinæmi anbefales (se pkt. 4.4 og 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C <sub>max</sub> 0,64 (0,61-0,67) C <sub>min</sub> 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C <sub>max</sub> 0,60 (0,56-0,64) C <sub>min</sub> 0,58 (0,52-0,63) mekanisme ukendt	Darunavir/ritonavir anbefales ikke anvendt sammen med telaprevir (se pkt. 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C <sub>max</sub> 0,67 (0,63-0,71) C <sub>min</sub> 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49-0,58) C <sub>max</sub> 0,65 (0,59-0,70) C <sub>min</sub> 0,44 (0,40-0,50) mekanisme ukendt	Fosamprenavir/ritonavir anbefales ikke anvendt sammen med telaprevir (se pkt. 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C <sub>max</sub> 0,47 (0,41-0,52) C <sub>min</sub> 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir AUC 1,05 (0,96-1,17) C <sub>max</sub> 0,94 (0,87-1,05) C <sub>min</sub> 1,14 (0,96-1,36) mekanisme ukendt	Lopinavir/ritonavir anbefales ikke anvendt sammen med telaprevir (se pkt. 4.4).
<b>ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV: REVERS TRANSKRIPTASEHÆMMERE</b>		
efavirenz*	↓ telaprevir 1,125 mg hver 8. time (i forhold til 750 mg hver 8. time) AUC 0,82 (0,73-0,92) C <sub>max</sub> 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1,125 mg hver 8. time) AUC 0,82 (0,74-0,90) C <sub>max</sub> 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> 0,90 (0,81-1,01) efavirenz medfører induktion af CYP3A	Ved co-administration bør der gives telaprevir 1,125 mg hver 8. time (se pkt. 4.4).
tenofoviridisoproxilfumarat*	↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C <sub>max</sub> 1,01 (0,96-1,05) C <sub>min</sub> 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C <sub>max</sub> 1,30 (1,16-1,45) C <sub>min</sub> 1,41 (1,29-1,54) effekt på P-gp-transport i tarmen	Øget klinisk monitorering med laboratorieundersøgelser tilrådes (se pkt. 4.4).

abacavir zidovudin	Ikke undersøgt.	Det kan ikke udelukkes, at telaprevir indvirker på UDP-glucuronyltransferaser, hvilket kan påvirke plasmakoncentrationen af abacavir eller zidovudin.
etravirin*	↓ telaprevir 750 mg hver 8. time AUC 0,84 (0,71-0,98) C <sub>max</sub> 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirin (+ TVR 750 mg hver 8. time) AUC 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> 0,97 (0,86-1,10)	Dosisjustering er ikke nødvendig ved co-administration.
rilpivirin*	↓ telaprevir 750 mg hver 8. time AUC 0,95 (0,76-1,18) C <sub>max</sub> 0,97 (0,79-1,21) C <sub>min</sub> 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirin (+ TVR 750 mg hver 8. time) AUC 1,78 (1,44-2,20) C <sub>max</sub> 1,49 (1,20-1,84) C <sub>min</sub> 1,93 (1,55-2,41)	Dosisjustering er ikke nødvendig ved co-administration.
<b>INTEGRASEHÆMMERE</b>		
raltegravir*	↔ telaprevir AUC 1,07 (1,00-1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,98-1,16) C <sub>min</sub> 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegravir AUC 1,31 (1,03-1,67) C <sub>max</sub> 1,26 (0,97-1,62) C <sub>min</sub> 1,78 (1,46-2,53)	Dosisjustering er ikke nødvendig ved co-administration.
<b>HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE</b>		
atorvastatin*	↑ atorvastatin AUC 7,88 (6,82-9,07) C <sub>max</sub> 10,6 (8,74-12,85) telaprevir hæmmer CYP3A og OATP	Co-administration af atorvastatin og telaprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statin telaprevir hæmmer CYP3A og OATP	Forsigtighed tilrådes, og klinisk monitorering anbefales.  Se pkt. 4.3 vedrørende HMG-CoA-reduktasehæmmere, som er kontraindicerede ved behandling med INCIVO.
<b>HORMONALE KONTRACEPTIVA/ØSTROGEN</b>		
ethinylestradiol* norethisteron*	↓ ethinylestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C <sub>max</sub> 0,74 (0,68-0,80) C <sub>min</sub> 0,67 (0,63-0,71) ↔ norethisteron AUC 0,89 (0,86-0,93) C <sub>max</sub> 0,85 (0,81-0,89) C <sub>min</sub> 0,94 (0,87-1,00) mekanisme ukendt	Der bør suppleres med andre, ikke-hormonale kontraceptionsmetoder, når hormonale kontrceptiva anvendes sammen med telaprevir. Patienter, der anvender østrogener til hormonstatningsterapi, bør monitoreres klinisk for symptomer på østrogenmangel. Se pkt. 4.4 og 4.6.

<b>IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER</b>		
ciclosporin* tacrolimus* sirolimus	<p>↑ ciclosporin AUC 4,64 (3,90-5,51) C<sub>max</sub> 1,32 (1,08-1,60)</p> <p>↑ tacrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4)** C<sub>max</sub> 9,35 (6,73-13,0)**</p> <p>↑ sirolimus</p> <p>↑ telaprevir</p> <p>** beregnet ud fra data fremkommet med en reduceret dosis</p> <p>hæmning af CYP3A hæmning af transportproteiner</p>	<p>Markant dosisreduktion med eller uden forlængelse af doseringsintervallet er nødvendig for immunsupprimerende midler. Nøje monitorering af det immunsupprimerende middels blodkoncentration, nyrefunktion og bivirkninger af det immunsupprimerende middel anbefales ved samtidig brug af telaprevir. Tacrolimus kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.4).</p>
<b>BETA-AGONISTER TIL INHALATION</b>		
salmeterol	<p>↑ salmeterol hæmning af CYP3A</p>	<p>Salmeterol anbefales ikke anvendt sammen med telaprevir. Denne kombination kan resultere i en øget risiko for de kardiovaskulære hændelser, der er forbundet med salmeterol, inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinus-takykardi (se pkt. 4.4).</p>
<b>β-CELLESTIMULERENDE MIDLER</b>		
repaglinid	<p>↑ repaglinid telaprevir hæmmer OATP</p>	<p>Forsigtighed tilrådes, og klinisk monitorering anbefales.</p>
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
methadon*	<p>↓ R-methadon AUC 0,71 (0,66-0,76) C<sub>max</sub> 0,71 (0,66-0,76) C<sub>min</sub> 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>Ingen effekt på koncentrationen af ubundet R-methadon.</p> <p>Displacering af methadon fra plasmaproteiner</p>	<p>Det er ikke nødvendigt at justere doseringen af methadon ved indledning af samtidig behandling med telaprevir. Klinisk kontrol anbefales dog, da der kan opstå behov for at justere methadondosen hos nogle patienter under vedligeholdelsesbehandling.</p> <p>Der er rapporteret forlængelse af QT-intervallet og torsades de pointes ved brug af methadon (se pkt. 4.4). Ekg-vurderinger bør udføres ved <i>baseline</i> og regelmæssigt under behandling med telaprevir.</p>
buprenorphin*	<p>↔ buprenorphin AUC 0,96 (0,84-1,10) C<sub>max</sub> 0,80 (0,69-0,93) C<sub>min</sub> 1,06 (0,87-1,30)</p>	<p>Det er ikke nødvendigt at ændre buprenorphindosis ved samtidig anvendelse af telaprevir.</p>

<b>PDE-5-HÆMMERE</b>		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE-5-hæmmere hæmning af CYP3A	Sildenafilfil eller vardenafil anbefales ikke anvendt sammen med telaprevir. Tadalafil til behandling af erektil dysfunktion kan anvendes med forsigtighed som en enkelt dosis, der ikke overstiger 10 mg i løbet af 72 timer, og ved øget samtidig kontrol for bivirkninger associeret med tadalafil. Samtidig brug af telaprevir og sildenafil eller tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>SYREPUMPEHÆMMERE</b>		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86-1,06)	Syrepumpehæmmere kan anvendes uden dosisændring.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af INCIVO til gravide kvinder. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår human reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det anbefales ikke at anvende INCIVO under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontrception.

##### Kontrception til mænd og kvinder

Eftersom INCIVO skal anvendes i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribarivin, gælder kontraindikationerne og advarslerne for disse lægemidler også for kombinationsbehandlingen.

På grund af kombinationsbehandling med pegyleret interferon-alfa og ribavirin skal kvindelige patienter i den fertile alder og deres mandlige partnere samt mandlige patienter og deres kvindelige partnere anvende 2 sikre kontrceptionsmetoder under INCIVO-behandling. Efter afslutningen af INCIVO-behandlingen skal kontrceptionsrekommendationerne i produktresumeeet for ribavirin følges som nedenfor anført.

Hormonale kontrceptive kan fortsat anvendes, men er muligvis ikke pålidelige under INCIVO-behandling og i op til to måneder efter seponering af INCIVO-behandlingen (se pkt. 4.5). I løbet af denne periode bør kvindelige patienter i den fertile alder anvende to sikre ikke-hormonale kontrceptionsmetoder. To måneder efter gennemførelse af INCIVO-behandlingen kan hormonale kontrceptive atter anvendes som den ene af de to krævede sikre kontrceptionsmetoder.

Se yderligere oplysninger i produktresumeeerne for ribarivin og pegyleret interferon-alfa.

##### Amning

Telaprevir og dets hovedmetabolit udskilles i rottemælk (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om telaprevir udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos ammede børn ved kombination af INCIVO med pegyleret interferon-alfa og ribavirin skal amningen ophøre, inden behandlingen indledes. Se også ribavirins produktresumé.

##### Fertilitet

INCIVO påvirkede ikke fertiliteten i dyrestudier med rotter.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

INCIVO påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke foretaget studier af INCIVO for virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret synkope og retinopati hos nogle patienter, der fik INCIVO, og det bør tages i betragtning ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Se yderligere oplysninger i produktresuméerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil af INCIVO er baseret på data fra kliniske fase 2- og 3-studier (såvel kontrollerede som ukontrollerede), der omfatter 3.441 patienter, som fik INCIVO-kombinationsbehandling, samt på spontane indberetninger efter markedsføring.

INCIVO skal anvendes i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Bivirkningerne af de enkelte produkter fremgår af de respektive produktresuméer.

Incidensen af bivirkninger af mindst moderat intensitet ( $\geq$  grad 2) var højere i INCIVO-gruppen end i placebogruppen.

Under behandlingsfasen med INCIVO/placebo var de hyppigst rapporterede bivirkninger (incidens  $\geq 5,0\%$ ) i INCIVO-gruppen, som havde en sværhedsgrad på mindst grad 2, anæmi, udslæt, pruritus, kvalme og diarré.

Under fasen med INCIVO-/placebo-behandling var de hyppigst rapporterede bivirkninger (incidens  $\geq 1,0\%$ ) i INCIVO-gruppen, som havde en sværhedsgrad på mindst grad 3, anæmi, udslæt, trombocytopeni, lymfopeni, pruritus og kvalme.

##### Bivirkninger opstillet i tabelform

INCIVOs bivirkninger er opstillet i tabel 3.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

<b>Tabel 3: Bivirkninger af INCIVO (taget i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin) hos HCV-inficerede patienter i kliniske studier<sup>a</sup> og efter markedsføring</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger Kombinationsbehandling med INCIVO, peglyleret interferon-alfa og ribavirin</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	almindelige	trøske
Blod og lymfesystem	meget almindelige	anæmi
	almindelige	trombocytopeni <sup>b</sup> , lymfopeni <sup>b</sup>
Det endokrine system	almindelige	Hypothyreose
Metabolisme og ernæring	almindelige	hyperurikæmi <sup>b</sup> , hypokaliami <sup>b</sup>
	ikke almindelige	arthritis urica
Nervesystemet	almindelige	dysgeusi, synkope
Øjne	ikke almindelige	retinopati
Mave-tarm-kanalen	meget almindelige	kvalme, diarré, opkastning, hæmorider, proktalgi
	almindelige	anal pruritus, rektal blødning, analfissur
	ikke almindelige	Proktitis, pancreatitis
Lever og galdeveje	almindelige	hyperbilirubinæmi <sup>b</sup>

Hud og subkutane væv	meget almindelige	pruritus, udslæt
	almindelige	eksem, hævelser i ansigtet, eksfoliativt udslæt
	ikke almindelige	lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), urticaria
	sjældne	SJS, TEN, erythema multiforme
Nyrer og urinveje	ikke almindelige	forhøjet serumkreatinin <sup>b</sup> , prærenal azotæmi med eller uden akut nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	almindelige	perifert ødem, abnorm smag af lægemidlet

<sup>a</sup> de placebokontrollerede fase 2- og fase 3-studier (pooled data) omfattede 1.346 HCV-inficerede patienter

<sup>b</sup> incidensen er baseret på hyppigheden af indberettede bivirkninger (se også *Abnorme laboratorieundersøgelser* nedenfor)

I analysen af et supplerende studie, Studie C211, svarede sikkerhedsprofilen af kombinationsbehandling med INCIVO 1.125 mg to gange dagligt til sikkerhedsprofilen hos patienter, der fik kombinationsbehandling med INCIVO 750 mg hver 8. time. Der blev ikke påvist nye sikkerhedsmæssige aspekter.

#### Abnorme laboratorieundersøgelser

Selekterede abnorme laboratoriefund med mindst moderat intensitet ( $\geq$  grad 2), som udgjorde en forværring fra *baseline* og ansås for bivirkninger observeret hos HCV-inficerede patienter, der blev behandlet med INCIVO-kombinationsbehandling, fra de pooled data fra de placebokontrollerede fase 2- og fase 3-studier fremgår af tabellen nedenfor:

<b>Tabel 4: Selektede anormale laboratoriefund (DRESS-grad <math>\geq 2^a</math>) som udgør en forværring fra <i>baseline</i> og anses for bivirkninger hos HCV-inficerede patienter, der får INCIVO-kombinationsbehandling, fra de pooled data fra de placebokontrollerede fase 2- og 3-studier</b>				
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Stigning<sup>b</sup></b>				
	urinsyre	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ( $> 15,0$ mg/dl)
	bilirubin	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% ( $> 5,0$ x ULN)
	total kolesterol	15,4% (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0% ( $> 7,77$ mmol/l $> 300$ mg/dl)	IR
	lav densitets lipoprotein	6,9% (4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5% ( $\geq 4,91$ mmol/l $\geq 191$ mg/dl)	IR
	kreatinin	0,9% (1,4-1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% ( $> 3,4$ x ULN)
<b>Fald<sup>c</sup></b>				
	hæmoglobin	27,0% (9,0-9,9 g/dl eller ethvert fald 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl eller ethvert fald $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ( $< 7,0$ g/dl)
	trombocytal	24,4% (50.000-99.999/mm <sup>3</sup> )	2,8% (25.000– 49.999/mm <sup>3</sup> )	0,2% ( $< 25.000$ /mm <sup>3</sup> )
	absolut lymfocytal	13,1% (500-599/mm <sup>3</sup> )	11,8% (350-499/mm <sup>3</sup> )	4,8% ( $< 350$ /mm <sup>3</sup> )
	kalium	1,6% (2,5-2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ( $< 2,0$ mEq/l)

---

IR – ikke relevant.

<sup>a</sup> DAIDS-tabellen fra Division of AIDS til inddeling af uønskede hændelser hos voksne og børn (DAIDS, version 1.0, december 2004) blev anvendt til de poolede laboratoriedatasæt.

<sup>b</sup> Incidensen blev beregnet ud fra antallet af patienter for hvert parameter.

De fleste laboratorie-værdier vendte tilbage til de værdier, som sås sammen med pegyleret interferon-alfa og ribavirin i uge 24, med undtagelse af trombocytallene, som forblev lavere end observeret for pegyleret interferon-alfa og ribavirin frem til uge 48 (se pkt. 4.4).

Stigninger i serumurat er meget almindelige under behandling med INCIVO i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Efter afslutning på INCIVO-behandling faldt uratværdierne typisk i løbet af de næste 8 uger og er sammenlignelige med de værdier, der sås hos patienter, der fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Udslæt*

I forbindelse med INCIVO-kombinationsbehandling er der indberettet alvorlige, potentielt livstruende og fatale hudreaktioner, der omfatter DRESS, SJS og TEN (se pkt. 4.4). I placebo-kontrollerede fase 2- og 3-studier steg den samlede incidens og sværhedsgrad af udslæt, når INCIVO blev givet sammen med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Under INCIVO-behandlingen rapporteredes der om hændelser med udslæt (af alle grader) hos 55% af de patienter, som fik INCIVO-kombinationsbehandling, og hos 33% af de patienter, som kun fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin.

Over 90% af alle udslæt var lette til moderate. Udslæt rapporteret under INCIVO-kombinationsbehandling bedømtes til typisk udslæt med pruritus og eksem, som omfattede mindre end 30% af legemsoverfladen. Halvdelen af udslættene opstod i de første 4 uger, men der kan forekomme udslæt når som helst under INCIVO-kombinationsbehandling. Det er ikke nødvendigt at seponere kombinationsbehandling med INCIVO pga. let til moderat udslæt.

Se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger for kontrol af udslæt og seponering af behandling med INCIVO, ribavirin og pegyleret interferon-alfa. Patienter, der får let til moderat udslæt, bør kontrolleres for tegn på progression, men det forekom dog ikke hyppigt (hos færre end 10%). I kliniske studier fik de fleste patienter antihistaminer og lokalbehandling med kortikosteroider. Der ses bedring af udslæt efter gennemførelse eller seponering af behandling med INCIVO, men udslættene kan være flere uger om at gå væk.

#### *Anæmi*

I placebo-kontrollerede fase 2- og 3-studier rapporteredes anæmi (af alle grader) hos 32,1% af de patienter, som fik INCIVO-kombinationsbehandling, og hos 14,8% af de patienter, som kun fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Anæmi blev behandlet ved at reducere doseringen af ribavirin. 21,6% af de patienter, som fik INCIVO-kombinationsbehandling, havde behov for dosisreduktion af ribavirin sammenlignet med 9,4% af de patienter, som fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene. Erythropoiesestimulerende stoffer (ESA) var generelt ikke tilladt og blev kun anvendt hos 1% af patienterne i de kliniske fase 2- og 3-studier. I de placebo-kontrollerede fase 2- og 3-studier blev der rapporteret transfusion under behandlingsfasen med INCIVO/placebo hos 2,5% af de patienter, der fik kombinationsbehandling med INCIVO, og hos 0,7% af de patienter, der fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin alene. I løbet af hele studieperioden fik henholdsvis 4,6% og 1,6% transfusion. I placebo-kontrollerede fase 2- og 3-studier holdt 1,9% af patienterne op med at tage INCIVO på grund af anæmi, og 0,9% af patienterne holdt op med at tage INCIVO kombinationsbehandling på grund af anæmi sammenlignet med 0,5% af dem, der fik pegyleret interferon-alfa og ribavirin (se pkt. 4.4).

#### *Symptomer i anus og rektum*

I kliniske studier var de fleste af disse hændelser (f.eks. hæmorider, anorektale gener, anal pruritus og svie i rektum) lette til moderate, yderst få førte til seponering af behandlingen, og de forsvandt efter gennemførelse af behandlingen med INCIVO.

### Patienter co-inficeret med hiv-1

INCIVO's samlede sikkerhedsprofil hos patienter co-inficeret med HCV og hiv-1 (i eller ikke i antiretroviral behandling) svarede til sikkerhedsprofilen hos patienter, der kun var inficeret med HCV, med undtagelse af patienter, der fik atazanavir/ritonavir, som hyppigt oplevede en forbigående stigning i ukonjugeret (indirekte) bilirubin (herunder grad 3 til 4) til og med uge 2. Niveauet var næsten faldet til *baselineniveau* i uge 12 (se pkt. 4.4).

### Levertransplanterede patienter uden cirrose

Den samlede sikkerhedsprofil for INCIVO hos behandlingsnaive og behandlingserfarne HCV-1-inficerede, levertransplanterede patienter i stabil behandling med de immunsupprimerende midler tacrolimus eller ciclosporin svarede generelt til sikkerhedsprofilen for INCIVO hos patienter, som ikke havde gennemgået en levertransplantation. Dog indberettedes anæmi hyppigere (55,4% kontra 32,1% i fase 2-3-sikkerhedspuljen) i fasen med INCIVO-behandling. For at håndtere anæmi blev der anvendt en lavere startdosis af ribavirin (600 mg/dag) ved indledning af INCIVO-behandling. I løbet af den samlede behandlingsfase blev ribavirin-dosis yderligere nedsat hos 36,5% af patienterne, 41,9% fik ESA'er, og 21,6% fik blodtransfusioner (se pkt. 4.4 og 4.5, Immunsupprimerende midler).

### Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af INCIVO hos børn i alderen < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Den højeste dokumenterede dosis INCIVO er 1.875 mg givet hver 8. time i 4 dage i raske forsøgspersoner. I det studie sås følgende almindelige bivirkninger hyppigere med regimet på 1.875 mg hver 8 time sammenlignet med regimet med 750 mg hver 8 time: kvalme, hovedpine, diarré, nedsat appetit, dysgeusi og opkastning.

Der findes intet specifikt antidot mod overdosering med INCIVO. Behandling af overdosering med INCIVO består af generel understøttende behandling, der omfatter overvågning af de vitale funktioner og observation af patientens kliniske tilstand. Hvis det er indikeret, kan elimination af ikke-absorberet aktivt stof opnås med emese eller ventrikelskylning. Ventrikelskylning bør kun udføres, hvis den kan finde sted inden for en time efter indtagelse. Indgift af aktivt kul kan også anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet aktivt stof.

Det vides ikke, om telaprevir kan fjernes ved peritoneal- eller hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AE11.

#### Virkningsmekanisme

Telaprevir hæmmer HCV-NS3•4A-serinprotease, som er essentielt for viral replikation.

#### In vitro-studier

##### *Telaprevirs aktivitet mod hepatitis C*

I en HCV-subtype 1b replicon assay var telaprevirs IC<sub>50</sub>-værdi mod en vildtype-HCV 0,354 µM, hvilket svarede til en IC<sub>50</sub> på 0,28 µM i et subtype 1a virusinfektionsassay.



### Resistens

HCV-varianter associeret med virologisk svigt eller relapse under behandlingen blev evalueret ved hjælp af site-directed mutagenese i replicon-analysen. Varianterne V36A/M, T54A/S, R155K/T og A156S medførte lavere niveauer af *in vitro*-resistens mod telaprevir (en stigning på faktor 3-25 i telaprevirs IC<sub>50</sub>-værdi), og varianterne A156V/T og V36M+R155K medførte højere niveauer af *in vitro*-resistens mod telaprevir (en stigning på > faktor 25 i telaprevirs IC<sub>50</sub>-værdi). Replicon-varianter genereret fra sekvenser der stammede fra patienterne viste lignende resultater.

*In vitro* replikationskapaciteten var lavere hos telaprevir-resistente varianter end hos vildtype-virus.

### Krydsresistens

Telaprevir-resistente varianter blev testet for krydsresistens mod repræsentative proteasehæmmere i HCV-replicon-systemet. Replika med enkeltsubstitutioner ved position 155 eller 156 og dobbeltvarianter med substitutioner ved position 36 og 155 viste krydsresistens over for alle proteasehæmmere testet med et bredt interval af følsomhed. Alle de undersøgte telaprevir-resistente varianter bevarede deres følsomhed over for interferon-alfa, ribavirin og repræsentative HCV-nukleoside og non-nukleoside polymerasehæmmere i replicon-systemet. Der foreligger ingen kliniske data om genbehandlede patienter, som oplevede behandlingssvigt med HCV-NS3-4A-proteasehæmmere såsom telaprevir, ligesom der heller ikke foreligger data om gentagne behandlingsforløb med telaprevir.

### Kliniske virologiske studier

I kliniske fase 2- og fase 3-studier med telaprevir sås sjældne tilfælde af behandlingsnaive patienter samt patienter med tidligere behandlingssvigt med overvejende telaprevir-resistente varianter ved *baseline* (før behandlingen) (V36M, T54A og R155K < 1% og T54S 2,7%). Overvejende resistens mod telaprevir ved *baseline* udelukker ikke vellykket behandling med telaprevir, pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Påvirkningen fra overvejende telaprevir-resistente varianter ved *baseline* er sandsynligvis størst hos patienter med dårligt respons på interferon såsom tidligere null responders.

I alt 215 ud af 1.169 patienter, der fik et T12/PR regime i et klinisk fase 3-studier, oplevede virologisk svigt under behandlingen (n = 125) eller relapse (n = 90). Ud fra populationssekventeringsanalyser af HCV hos disse 215 patienter blev der påvist telaprevir-resistente HCV-varianter hos 105 patienter (84%) med virologisk svigt og hos 55 patienter (61%) med relapse, og vildtype-virus blev påvist hos 15 patienter (12%) med virologisk svigt og hos 24 patienter (27%) med relapse. HCV-sekventeringsdata forelå ikke for 16 patienter (7%). Sekvensanalyser af telaprevir-resistente varianter identificerede substitutioner på 4 positioner i NS3-4A-proteaseregionen, hvilket svarer til virkningsmekanismen for telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T og A156S/T/V). I det kliniske fase 3-studie C211 var der ingen forskel mellem den type varianter, der opstod hos patienter, som fik telaprevir 1.125 mg to gange dagligt, og typen hos patienter, som fik telaprevir 750 mg hver 8. time. Samme andel af patienter i de 2 behandlingsgrupper havde varianter, der var resistente over for telaprevir, på tidspunktet for svigt. Virologisk svigt under behandlingen med telaprevir var overvejende associeret med mere resistente varianter, og relapse var overvejende associeret med mindre resistente varianter eller vildtype-virus.

Patienter med HCV-genotype 1a havde overvejende V36M- og R155K-enkelt- og kombinationsvarianter, mens patienter med HCV-genotype 1b overvejende havde V36A-, T54A/S- og A156S/T/V-varianter. Denne forskel skyldes formentlig den højere genetiske barriere for V36M- og R155K-substitutioner for genotype 1b end for genotype 1a. Blandt patienter, der fik telaprevir, var virologisk svigt under behandlingen hyppigere hos patienter med genotype 1a end med genotype 1b og hyppigere hos patienter med tidligere null response end i andre populationer (behandlingsnaive, personer med tidligere relapse, personer med tidligere partial response (se pkt. 5.1 under Klinisk erfaring, Virkning hos tidligere behandlede voksne).

Den observerede resistensprofil i studie HPC3008 hos patienter med samtidig HCV/hiv-1-infektion svarede til resistensprofilen hos patienter, der kun havde HCV-infektion.

Den observerede resistensprofil i studie HPC3006 hos behandlingsnaive og behandlingserfarne HCV-1-inficerede levertransplantatmodtagere i stabil behandling med de immunsupprimerende midler tacrolimus eller ciclosporin svarede til resistensprofilen hos HCV-inficerede patienter, der ikke havde gennemgået en levertransplantation.

Opfølgende analyse af INCIVO-behandlede patienter, som ikke opnåede et vedvarende virologisk respons (SVR) viste, at med tiden efter endt behandling med telaprevir øgedes populationen af vildtype-virus, og populationen af telaprevir-resistente varianter blev upåviselige. Ud af i alt 255 behandlingsnaive og tidligere behandlede patienter fra fase 3-studie 108, 111 og C216, hos hvem der var opstået telaprevir-resistente varianter under behandlingen, havde 152 patienter (60%) ikke længere resistente varianter påvist ved populationssekvensering (median opfølgningstid 10 måneder). Ud af de 393 resistente varianter påvist hos de 255 patienter kunne 68% ud af NS3-36, 84% ud af NS3-54, 59% ud af NS3-155, 86% ud af NS3-156 og 52% ud af NS3-36M+NS3-155K varianter ikke længere påvises.

I et opfølgingsstudie med 98 patienter der var behandlingsnaive eller med tidligere behandlingssvigt, som blev behandlet med et INCIVO-regime i et fase 2- eller et fase 3-studie, og som ikke opnåede SVR, kunne telaprevir-resistente varianter ikke længere påvises hos 85% (83/98) af patienterne (median opfølgning 27,5 måneder). Hos en undergruppe af patienterne, som havde vildtype-HCV ved populationssekvensering (n=20), viste klonal sekvenseringsanalyse, at HCV-variantpopulationen var vendt tilbage til niveauet før behandlingen hos alle patienter ved sammenligning af frekvensen af resistente varianter før indledning af telaprevir-behandling og ved opfølgningen. Median tid, før telaprevir-resistente varianter blev ikke-påviselige ved populationssekvensering, var længere for varianterne NS3-36 (6 måneder), NS3-155 (9 måneder) og NS3-36M+NS3-155K (12 måneder), der overvejende observeredes hos patienter med genotype 1a, end for varianterne NS3-54 (2 måneder) og NS3-156 (3 måneder), der overvejende observeredes hos patienter med genotype 1b.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerhed af INCIVO blev evalueret hos patienter med kronisk hepatitis C af genotype 1 i fire fase 3-studier: 3 med behandlingsnaive og 1 med tidligere behandlede patienter (med relapse, partial response eller null response). Patienterne i disse studier, 108, 111 og C216, havde kompenseret leversygdom, påviseligt HCV-RNA, og leverhistopatologi svarende til kronisk hepatitis C. Med mindre andet angives, blev INCIVO givet i en dosis på 750 mg hver 8. time. Doseringen af pegyleret interferon-alfa-2a var 180 µg/uge, og ribavirin-dosis var 1.000 mg/dag (hos patienter der vejede < 75 kg) eller 1.200 mg/dag (hos patienter der vejede ≥ 75 kg). Plasmakoncentrationen af HCV-RNA blev målt ved hjælp af COBAS TaqMan® HCV-testen (version 2.0), som anvendes sammen med High Pure-systemet. Denne analyse havde en laveste kvantificeringsgrænse på 25 IE/ml.

I beskrivelsen af resultaterne af fase 3-studierne 108, 111 og C216 blev SVR, hvilket anses som virologisk helbredelse, defineret på basis af HCV-RNA-vurderingen ved besøget i studiets uge 72 ved hjælp af den sidste måling i dette vindue. I tilfælde af manglende data i vinduet for uge 72 anvendtes de sidste HCV-RNA-datapoint fra og med uge 12 i studiets opfølgning. Desuden anvendtes kvantificeringsgrænsen på 25 IE/ml til at bestemme SVR.

I beskrivelsen af resultaterne af fase 3-studierne C211, HPC3008 og HPC3006 blev SVR12, hvilket anses som virologisk helbredelse, defineret på basis af HCV-RNA under kvantificeringsgrænsen (25 IE/ml) ved hjælp af den sidste måling i besøgsvinduet 12 uger efter behandlingens planlagte afslutning.

#### Virkning hos behandlingsnaive voksne

##### *Studie C211*

Studie C211 var et randomiseret, åbent fase 3-studie, der omfattede behandlingsnaive patienter, som blev randomiseret til en af de to behandlingsgrupper: INCIVO 750 mg hver 8. time [T12(q8h)/PR] eller INCIVO 1.125 mg to gange dagligt [T12(b.i.d.)/PR] i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a and ribavirin. Det primære formål var at påvise non-inferioritet af T12(b.i.d.)/PR i forhold til T12(q8h)/PR. Alle patienter fik 12 ugers behandling med INCIVO i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin. Efter 12 uger stoppede administration af INCIVO, og patienterne

fortsatte behandling med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin. Varigheden af den samlede behandling blev fastsat ud fra den enkelte patients virologiske respons under behandlingen. Hvis en patient havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4, var den samlede behandlingsvarighed 24 uger. Ellers var den samlede behandlingsvarighed 48 uger.

Gennemsnitsalderen for de 740 patienter i studiet var 51 år (interval: 18-70). 60% af patienterne var mænd. 21% havde et *body mass index*  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. 5% var sorte, mens 2% var asiater. 85% havde et HCV-RNA-niveau  $\geq 800.000$  IE/ml ved *baseline*. 15% havde brofibrose. 14% havde cirrose. 57% havde HCV-genotype 1a, og 43% havde HCV-genotype 1b.

SVR12-raten for T12(b.i.d.)/PR-gruppen var 74% (274/369) sammenlignet med 73% (270/371) i T12(q8h)/PR-gruppen med et 95% konfidensinterval for forskellen: -4,9%; 12,0%. Den nedre grænse af 95% CI (-4,9%) var højere end den på forhånd fastsatte margin for non-inferioritet på -11%, hvilket således påviste non-inferioritet af T12(b.i.d.)/PR i forhold til T12(q8h)/PR. Tabel 5 viser responsraterne for T12(b.i.d.)/PR- og T12(q8h)/PR-gruppen.

<b>Behandlingsvirkning</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	74% (274/369)	73% (270/371)
Ikke-detekterbart HCV- RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 <sup>a</sup>	69% (256/369)	67% (250/371)
Ikke-detekterbart HCV- RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR hos patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR hos patienter, som ikke havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12	45% (56/125)	45% (61/137)
<b>Patienter uden SVR</b>	26% (95/369)	27% (101/371)
Virologisk svigt under behandling <sup>b</sup>	10% (38/369)	10% (36/371)
Relapse <sup>c</sup>	8% (23/300)	6% (19/293)
Andet <sup>d</sup>	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg to gange dagligt i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uger. T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg hver 8. time i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uger.

<sup>a</sup> Patienter med planlagt afsluttet behandlingsvarighed på 24 uger.

<sup>b</sup> Virologisk svigt løbet af behandlingen omfatter patienter, som mødte en virologisk stopregel fastlagt i protokollen og/eller havde et viralt gennembrud.

<sup>c</sup> Relapse blev defineret som havende mindre end 25 IE/ml på det planlagte tidspunkt for behandlingsafslutning efterfulgt af HCV- RNA  $\geq 25$  IE/ml ved den sidste observation inden for besøgsvinduet for SVR-opfølgning. Nævneren ved beregning af relapse-raten er antallet af patienter med respons ved endt behandling (HCV-RNA  $< 25$  IE/ml).

<sup>d</sup> Andet omfatter patienter med detekterbart HCV-RNA på det planlagte tidspunkt for behandlingsafslutning, men som ikke fik et viralt gennembrud, samt patienter med manglende SVR-vurdering under den planlagte opfølgning.

Tabel 6 viser SVR-rater fordelt på IL28B-genotype og stadiet af leverfibrose ved *baseline*.

<b>Undergruppe</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>IL28B-genotype</b>		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)

TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Leverfibrose ved <i>baseline</i>		
Ingen eller minimal fibrose	80% (138/172)	79% (140/177)
Portal fibrose	79% (75/95)	80% (68/85)
Brofibrose	67% (32/48)	64% (38/59)
Cirroose	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg to gange dagligt i 12 uger sammen med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uger.

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg hver 8. time i 12 uger sammen med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uger.

### Studie 108 (ADVANCE)

Studie 108 var et randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppe, placebokontrolleret fase 3-studie med behandlingsnaive patienter. Der blev givet INCIVO under de første 8 uger af behandlingen (T8/PR-regimet) eller de første 12 uger af behandlingen (T12/PR-regimet) i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i enten 24 eller 48 uger. Patienter, som havde ikke detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12, fik 24 ugers behandling med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin, og patienter, som havde påviseligt HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og uge 12 fik 48 ugers behandling med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin. Kontrolregimet (Pbo/PR) havde en fast behandlingsvarighed på 48 uger med telaprevir-matchende placebo i de første 12 uger og pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

De 1.088 patienter havde en gennemsnitsalder på 49 år (interval: 18-69). 58% af patienterne var mænd, 23% havde et *body mass index*  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 9% var sorte, 11% var af latinamerikansk afstamning, 77% havde HCV-RNA  $\geq 800.000$  IE/ml ved *baseline*, 5% havde brofibrose, 6% havde cirrose, 59% havde HCV af genotype 1a og 40% havde HCV af genotype 1b.

SVR-raten for T8/PR-gruppen var 72% (261/364) ( $P < 0,0001$  sammenlignet med Pbo/PR48-gruppen). I tabel 7 vises responsraterne for de anbefalede T12/PR- og Pbo/PR48-grupper.

Behandlingsrespons	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
<b>SVR<sup>a</sup></b>	79% (285/363) (74%, 83%) <sup>b</sup>	46% (166/361) (41%, 51%) <sup>b</sup>
<b>Ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12 (eRVR – extended rapid viral response)</b>	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR hos patienter med eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
<b>Intet eRVR</b>	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR hos patienter uden eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
<b>HCV-RNA &lt; 25 IE/ml efter endt behandling</b>	82% (299/363)	62% (225/361)
<b>Relapse</b>	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uger.

Pbo/PR: Placebo i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

<sup>a</sup>  $P < 0,0001$ , T12/PR sammenlignet med Pbo/PR48. Forskellen i SVR-rater (95% konfidensinterval) mellem T12/PR- og Pbo/PR-gruppen var 33 (26, 39).

<sup>b</sup> 95% konfidensinterval

SVR-raterne var højere (absolut forskel mindst 28%) i T12/PR-gruppen end i Pbo/PR48-gruppen på tværs af undergrupperne fordelt efter køn, alder, race, etnisk afstamning, body mass index, HCV-genotype subtype, *baseline* HCV-RNA (< 800.000,  $\geq 800.000$  IE/ml) og omfanget af leverfibrose. I tabel 8 vises SVR-rater for patienterne i de enkelte undergrupper.

Undergruppe	T12/PR	Pbo/PR
Mænd	78% (166/214)	46% (97/211)
45 til ≤ 65 år	73% (157/214)	39% (85/216)
Sorte	62% (16/26)	29% (8/28)
Latinamerikansk afstamning	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	73% (56/77)	44% (38/87)
HCV-RNA ≥ 800.000 IE/ml ved <i>baseline</i>	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV-genotype 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV-genotype 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Leverfibrose ved <i>baseline</i>		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portal fibrose	82% (237/290)	49% (140/288)
Brofibrose	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirroser	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uger.

Pbo/PR: Placebo i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

#### Studie 111 (ILLUMINATE)

Studie 111 var et randomiseret, åbent fase 3-studie med behandlingsnaive patienter. Studiet var designet til sammenligning af SVR-rater hos patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12, som blev behandlet med INCIVO i 12 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i enten 24 uger (T12/PR24-regimet) eller 48 uger (T12/PR48-regimet). Patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12 blev randomiseret i uge 20 til behandling i enten 24 uger eller 48 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin. Den primære vurdering var en evaluering af *non-inferiority* med en margin på -10,5% for 24-ugers regimet sammenlignet med 48-ugers regimet hos patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12.

De 540 patienter havde en gennemsnitsalder på 51 år (interval: 19-70). 60% af patienterne var mænd, 32% havde et body mass index ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, 14% var sorte, 10% var af latinamerikansk afstamning, 82% havde HCV-RNA ≥ 800.000 IE/ml ved *baseline*, 16% havde brofibrose, 11% havde cirrose, 72% havde HCV af genotype 1a og 27% havde HCV af genotype 1b.

I alt 352 (65%) af patienterne havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12. I tabel 9 vises responsraterne. Hos patienter, som havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12, var der ingen yderligere fordel ved at udvide behandlingen med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin til 48 uger (forskel i SVR-rater 2%, 95% konfidensinterval: -4%, 8%).

Behandlingsvirkning	Patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12		T12/PR Alle patienter <sup>a</sup> N=540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) <sup>b</sup>	90% (144/160) (84%, 94%) <sup>b</sup>	74% (398/540) (70%, 77%) <sup>b</sup>
HCV-RNA < 25 IE/ml efter endt behandling	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Relapse	6% (10/159) <sup>c</sup>	1% (42/149) <sup>c</sup>	4% (19/424) <sup>c</sup>

T12/PR24 INCIVO i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 uger.

T12/PR48: INCIVO i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

<sup>a</sup> Alle patienter omfatter de 322 patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12 og de 218 andre patienter, der blev behandlet i studiet (118 som ikke havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12 og 100 som udgik af studier før uge 20, da randomiseringen fandt sted).

<sup>b</sup> 95% konfidensinterval

For sorte patienter var SVR-raten 62% (45/73). I tabel 10 vises SVR-rater ved forskellige grader af leverfibrose ved *baseline*.

Undergruppe	Patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12		T12/PR48 Alle patienter <sup>a</sup>
	T12/PR24	T12/PR48	
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portal fibrose	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (307/391)
Brofibrose	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Cirrose	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24 INCIVO i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 uger.

T12/PR48: INCIVO i 12 uger med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

<sup>a</sup> Alle patienter omfatter de 322 patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12 og de 218 andre patienter, der blev behandlet i studiet (118 som ikke havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i uge 4 og 12 og 100 som udgik af studier før uge 20, da randomiseringen fandt sted).

#### Virkning hos tidligere behandlede voksne

##### Studie C216 (REALIZE)

Studie C216 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebo- og rolleret, fase 3-studie, der omfattede patienter, som ikke opnåede SVR med tidligere behandling med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin eller pegyleret interferon-alfa-2b og ribavirin. I studiet indgik patienter med tidligere relapse (med ikke-detekterbart HCV-RNA ved afslutning af behandling med et regime baseret på pegyleret interferon, men påviseligt HCV-RNA inden for 24 ugers opfølgning) og tidligere non-responders (patienter, som ikke havde ikke-detekterbart HCV-RNA under eller ved afslutning af et tidligere forløb på mindst 12 ugers behandling). Populationen af non-responders omfattede 2 undergrupper: patienter med tidligere partial response ( $\geq 2 \log_{10}$  reduktion i HCV-RNA i uge 12, men uden ikke-detekterbart HCV-RNA ved afslutning af behandlingen med et pegyleret interferon og ribavirin) og patienter med tidligere null response ( $< 2 \log_{10}$  reduktion i HCV-RNA i uge 12 af den tidligere behandling med pegyleret interferon og ribavirin).

Patienterne blev randomiseret til en af de tre behandlingsgrupper i forholdet 2:2:1: Samtidig start (T12/PR48): INCIVO fra dag 1 til og med uge 12. Delayed start (T12(DS)/PR48): INCIVO fra og med uge 5 til og med uge 16. Pbo/PR48: placebo til og med uge 16. Alle behandlingsregimer omfattede 48 ugers behandling med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin.

De 602 patienter havde en medianalder på 51 år (interval: 21-70). 70% af patienterne var mænd, 26% havde et body mass index  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 5% var sorte, 11% var af latinamerikansk afstamning, 89% havde HCV-RNA  $\geq 800.000 \text{ IE/ml}$  ved *baseline*, 22% havde brofibrose, 26% havde cirrose, 54% havde HCV af genotype 1a og 46% havde HCV af genotype 1b.

SVR-raterne for T12(DS)/PR-gruppen var 88% (124/141) for deltagere med tidligere relapse, 56% (27/48) for deltagere med tidligere partial response og 33% (25/75) for deltagere med tidligere null response. I tabel 11 vises responsraterne for studiearmen med den anbefalede samtidige start (T12/PR48-gruppen) og Pbo/PR48-gruppen.

<b>Tabel 11: Responsrater: Studie C216</b>		
<b>Behandlingsvirkning</b>	<b>T12/PR48 (%) n/N</b>	<b>Pbo/PR48 (%) n/N</b>
<b>SVR</b>		
Tidligere relapsers <sup>a</sup>	84% (122/145) (77%, 90%) <sup>b</sup>	22% (15/68) (13%, 34%) <sup>b</sup>
Tidligere partial responders <sup>a</sup>	61% (30/49) (46%, 75%) <sup>b</sup>	15% (4/27) (4%, 34%) <sup>b</sup>
Tidligere null responders <sup>a</sup>	31% (22/72) (20%, 43%) <sup>b</sup>	5% (2/37) (1%, 18%) <sup>b</sup>
<b>HCV-RNA &lt; 25 IE/ml efter endt behandling</b>		
Tidligere relapsers	87% (126/145)	63% (43/68)
Tidligere partial responders	73% (36/49)	15% (4/27)
Tidligere null responders	39% (28/72)	11% (4/37)
<b>Relapse</b>		
Tidligere relapsers	3% (4/126)	63% (27/43)
Tidligere partial responders	17% (6/36)	0% (0/4)
Tidligere null responders	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO i 12 uger efterfulgt af placebo i 4 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

Pbo/PR48: Placebo i 16 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

<sup>a</sup>  $P < 0,001$ , T12/PR sammenlignet med Pbo/PR48. Forskellen i SVR-rater (95% konfidensinterval) mellem T12/PR- og Pbo/PR-gruppen var 63 (51, 74) for tidligere relapsers, 46 (27, 66) for tidligere partial responders og 26 (13, 39) for tidligere null responders.

<sup>b</sup> 95% konfidensinterval

For alle populationer i studiet (tidligere relapsers, tidligere partial responders eller tidligere null responders) var SVR-raterne højere for T12/PR-gruppen end for Pbo/PR48-gruppen på tværs af undergrupper inddelt efter køn, alder, race, etnisk afstamning, body mass index, HCV-genotype subtype, HCV-RNA-niveau ved *baseline* og omfang af leverfibrose. I tabel 12 vises SVR-rater ved forskellige grader af leverfibrose.

<b>Tabel 12: SVR-rater ved forskellige grader af leverfibrose: Studie C216</b>		
<b>Grad af leverfibrose</b>	<b>T12/PR</b>	<b>Pbo/PR48</b>
<b>Tidligere relapsers</b>		
Ingen eller minimal fibrose eller portal fibrose	84% (68/81)	32% (12/38)
Brofibrose	86% (31/36)	13% (2/15)
Cirrose	82% (23/28)	7% (1/15)
<b>Tidligere partial responders</b>		
Ingen eller minimal fibrose eller portal fibrose	79% (19/24)	18% (3/17)
Brofibrose	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirrose	33% (6/18)	20% (1/5)
<b>Tidligere null responders</b>		
Ingen eller minimal fibrose eller portal fibrose	31% (9/29)	6% (1/18)
Brofibrose	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirrose	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO i 12 uger efterfulgt af placebo i 4 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

Pbo/PR48: Placebo i 16 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger.

I tabel 13 vises SVR-raterne ud fra response i uge 4 ( $< 1 \log_{10}$  eller  $\geq 1 \log_{10}$  reduktion i HCV-RNA) for tidligere partial responders og for tidligere null responders i T12(DS)/PR-gruppen.

<b>Tabel 13: SVR-rater ud fra response i uge 4 (&lt; 1 log<sub>10</sub> eller ≥ 1 log<sub>10</sub> reduktion) i T12(DS)/PR48-gruppen: Studie C216</b>		
<b>Tidligere behandlingsrespons</b>	<b>T12(DS)/PR % (n/N)<sup>a</sup></b>	
	<b>&lt; 1 log<sub>10</sub> reduktion i HCV-RNA i uge 4</b>	<b>≥ 1 log<sub>10</sub> reduktion i HCV-RNA i uge 4</b>
<b>Tidligere partial responders</b>	56% (10/18)	63% (17/27)
<b>Tidligere null responders</b>	15% (6/41)	54% (15/28)

<sup>a</sup> omfatter kun data om patienter med resultater for HCV-RNA i uge 4

#### Studie 106 og studie 107

Studie 106 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret, fase 2-studie med patienter, som oplevede behandlingssvigt med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin eller pegyleret interferon-alfa-2b og ribavirin. Blandt patienterne med tidligere relapse i T12/PR24-gruppen, som havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i behandlingsuge 4 og 12, var SVR-raten 89% (25/28), og relapse-raten var 7%.

Studie 107 var et åbent, ekstensionsstudie for patienter, som blev behandlet i kontrolgruppen (placebo, pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin) i et fase 2-studie med telaprevir, og som ikke opnåede SVR i fase 2-studiet. Blandt patienterne med tidligere relapse i T12/PR24-gruppen, som havde ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) i behandlingsuge 4 og 12, var SVR-raten 100% (24/24).

#### Anvendelse af pegyleret interferon-alfa-2a eller -2b

To typer pegyleret interferon-alfa (2a og 2b) blev undersøgt i de åbne, randomiserede fase 2a-studie C208 hos behandlingsnaive patienter.

Alle patienter fik INCIVO i 12 uger i kombination med standardbehandling med pegyleret interferon-alfa/ribavirin. Patienterne blev randomiseret til en ud af 4 behandlingsgrupper:

- INCIVO 750 mg hver 8. time sammen med pegyleret interferon-alfa-2a 180 µg/uge og ribavirin 1.000 eller 1.200 mg/dag
- INCIVO 750 mg hver 8. time sammen med pegyleret interferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/uge og ribavirin 800 eller 1.200 mg/dag
- INCIVO 1.125 mg hver 12. time sammen med pegyleret interferon-alfa-2a 180 µg/uge og ribavirin 1.000 eller 1.200 mg/dag
- INCIVO 1.125 mg hver 12. time sammen med pegyleret interferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/uge og ribavirin 800 eller 1.200 mg/dag

Pegyleret interferon-alfa-2a/pegyleret interferon-alfa-2b og ribavirin blev anvendt som angivet i de respektive produktresuméer.

I uge 12 afsluttedes indgift af INCIVO, og patienterne fortsatte med standardbehandling alene. 73,8% af patienterne (59 ud af 80) i den poolede pegyleret interferon-alfa-2a-gruppe opfyldte kriterierne (ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) fra uge 4 t.o.m. uge 20) for den afkortede 24-ugers behandlingsvarighed med pegyleret interferon/ribavirin *versus* 61,7% af patienterne (50 ud af 81) i den poolede pegyleret interferon-alfa-2b-gruppe.

<b>Tabel 14: Poolede responsrater: Studie C208</b>		
	<b>T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N</b>	<b>T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N</b>
<b>Behandlingsvirkning</b>		
SVR <sup>a</sup>	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Viralt gennembrud	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Relapse	8,1 (6/74 <sup>b</sup> )	4,2 (3/71 <sup>b</sup> )

T12/P(2a)R48: INCIVO i 12 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uger.

T12/P(2b)R48: INCIVO i 12 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uger.

<sup>a</sup> 95% konfidensintervallet for forskellen var (-10,8, 12,1)

<sup>b</sup> Nævneren var antal patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA (HCV-RNA ikke påvist) efter endt behandling



### Langtids-effektdata

#### Studie 112 (EXTEND)

Et 3-års opfølgingsstudie med patienter, som opnåede SVR med et INCIVO-baseret regime, viste, at > 99% (122/123) af patienterne opretholdt deres SVR-status under den foreliggende opfølgingsperiode (median varighed 22 måneder).

#### Virkning hos voksne med samtidig infektion med HCV/hiv-1

##### Studie 110

Studie 110 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 2-studie, som blev udført hos patienter, der var co-inficeret med kronisk hepatitis C af genotype 1 og hiv, og som var behandlingsnaive for hepatitis C. Enten fik disse patienter ikke antiretroviral behandling (CD4-celletal  $\geq 500$  celler/mm<sup>3</sup>), eller de havde stabil, kontrolleret hiv (hiv-RNA < 50 kopier/ml, CD4-celletal  $\geq 300$  celler/mm<sup>3</sup>), som blev behandlet med efavirenz eller atazanavir/ritonavir i kombination med tenofoviridisoproxilfumarat og emtricitabin eller lamivudin. Patienterne blev randomiseret til 12 ugers behandling med INCIVO (750 mg hver 8. time, hvis de fik det i kombination med atazanavir/ritonavir, tenofoviridisoproxilfumarat og emtricitabin eller lamivudin, ELLER 1.125 mg hver 8. time, hvis de fik det i kombination med efavirenz, tenofoviridisoproxilfumarat og emtricitabin) eller placebo. Alle patienter fik pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger. 35 ud af 60 patienter fik ribavirin i en fast dosis på 800 mg/dag, og de resterende 5 patienter fik en vægtbaseret dosis ribavirin. I T12/PR48-gruppen havde 3 forsøgspersoner (8%) brofibrose ved *baseline*, og 2 forsøgspersoner (5%) havde cirrose. I Pbo/PR-gruppen havde 2 forsøgspersoner (9%) brofibrose ved *baseline*, og ingen havde cirrose ved *baseline*. Responsraterne for T12/PR48- og Pbo/PR48-gruppen fremgår af tabel 15. Responsraten i Pbo/PR-gruppen var højere end i andre kliniske studier af pegyleret interferon baseret 2-stof behandling (historiske SVR-rater < 26%).

**Tabel 15: Responsrater: Studie 110**

Behandlingsvirkning	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Samlet SVR12-rate <sup>a</sup>	74% (28/38)	45% (10/22)
Forsøgspersoner på efavirenzbaseret regime	69% (11/16)	50% (4/8)
Forsøgspersoner på atazanavir/ritonavirbaseret regime	80% (12/15)	50% (4/8)
Forsøgspersoner, der ikke fik antiretroviral behandling	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO i 12 uger sammen med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger. Pbo/PR: placebo i 12 uger sammen med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uger

<sup>a</sup> HCV-RNA < 25 IE/ml i uge 12 opfølgingsvinduet

##### Studie HPC3008

Studie HPC3008 var et åbent fase 3b-studie, der omfattede patienter med samtidig infektion med kronisk hepatitis C af genotype 1 og hiv-1, som var behandlingsnaive for hepatitis C, eller som ikke havde opnået SVR med tidligere behandling med peginterferon alfa (2a eller 2b) og ribavirin (herunder tidligere relapsers, tidligere partial responders og tidligere null responders). Patienterne skulle have hiv-1-RNA < 50 kopier/ml og CD4-celletal > 300 celler/mm<sup>3</sup> ved screening. Patienterne fik INCIVO i doser på 750 mg hver 8. time med undtagelse af patienter på et efavirenz-baseret regime, som fik INCIVO i doser på 1.125 mg hver 8. time. Behandlingsnaive patienter og tidligere relapsers, som ikke havde cirrose, og som opnåede hurtig virologisk respons (eRVR), fik behandling med INCIVO plus peginterferon alfa-2a og ribavirin i 12 uger efterfulgt af 12 ugers behandling med peginterferon alfa-2a og ribavirin (samlet behandlingsvarighed 24 uger). Behandlingsnaive patienter og tidligere relapsers, som ikke opnåede eRVR, tidligere partial responders, tidligere null responders og alle patienter med cirrose fik behandling i 12 uger med INCIVO plus peginterferon alfa-2a og ribavirin efterfulgt af 36 ugers behandling med peginterferon alfa-2a og ribavirin (samlet behandlingsvarighed 48 uger). Alle patienter fik en fast dosis ribavirin på 800 mg/dag. Antiretrovirale behandlingsregimer inkluderede efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirin eller darunavir/ritonavir i kombination med tenofovir eller abacavir og enten lamivudin eller emtricitabin.

Studiets primære formål var at vurdere den antivirale virkning af INCIVO, peginterferon alfa-2a og ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-1-infektion, målt som SVR12.

Medianalderen for de 162 rekrutterede patienter var 46 år (interval 20 til 67 år). 78,4% af patienterne var mænd. 6,8% havde et *body mass index*  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. 4,3% var sorte, og 1,9% var asiater. 87,0% havde et HCV-RNA-niveau  $\geq 800.000$  IE/ml ved *baseline*. 17,3% havde brofibrose. 13,0% havde cirrose. 65,6% havde HCV-genotype 1a. 33,8% havde HCV-genotype 1b. 39,5% (n = 64) var HCV-behandlingsnaive. 17,9% (n = 29) var tidligere relapsers. 11,1% (n = 18) var tidligere partial responders. 31,5% (n = 51) var tidligere null responders. Median-CD4-celletal ved *baseline* var 651 (interval 277 til 1.551 celler/mm<sup>3</sup>).

Tabel 16 viser responsrater hos behandlingsnaive patienter og tidligere behandlede patienter inddelt i undergrupper (behandlingsnaive, tidligere relapsers og tidligere non-responders).

Behandlingsvirkning	Behandlings-naive patienter N = 64 % (n/N)	Tidligere behandlede patienter efter undergruppe	
		Tidligere relapsers N = 29 % (n/N)	Tidligere non-responders <sup>a</sup> N = 69 % (n/N)
<b>SVR12</b>	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Ikke-detekterbart HCV RNA (mål ikke påvist) i uge 4 og 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR hos patienter med ikke-detekterbart HCV RNA (mål ikke påvist) i uge 4 og 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR hos patienter, som ikke havde ikke-detekterbart HCV RNA (mål ikke påvist) i uge 4 og 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
<b>SVR-rater for patienter med eller uden cirrose</b>			
Patienter uden cirrose	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Patienter med cirrose	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
<b>Resultat for patienter uden SVR12</b>			
Virologisk svigt under behandlingen <sup>b</sup>	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Relaps <sup>c</sup>	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Andet <sup>d</sup>	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

<sup>a</sup> Tidligere non-responders omfatter tidligere partial responders og tidligere null responders.

<sup>b</sup> Virologisk svigt under behandlingen blev defineret som udløsning af en virologisk stopregel og/eller med viralt gennembrud.

<sup>c</sup> Relaps blev defineret som havende HCV RNA  $\geq 25$  IE/ml i opfølgingsperioden efter tidligere at have haft HCV RNA  $< 25$  IE/ml på det planlagte tidspunkt for behandlingsafslutning og manglende opnåelse af SVR12.

<sup>d</sup> Andet omfatter patienter med detekterbart HCV RNA på det faktiske tidspunkt for behandlingsafslutning, men som ikke fik et viralt gennembrud, samt patienter med manglende HCV RNA-vurdering under den planlagte opfølgning.

### Levertransplantatmodtagere

Studie HPC3006 var et åbent fase 3b-studie, der omfattede behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med kronisk HCV-genotype 1-infektion, som var førstegangs-levertransplantatmodtagere i stabil behandling med de immunsupprimerende midler tacrolimus eller ciclosporin. Ingen patienter havde cirrose i levertransplantatet. Patienterne fik INCIVO i doser på 750 mg hver 8. time. Alle patienter startede med en dosis på 600 mg ribavirin daglig og 180 µg pegyleret interferon alfa-2a

ugentligt. Alle patienter fik INCIVO plus pegyleret interferon alfa-2a og ribavirin i 12 uger, efterfulgt af pegyleret interferon alfa-2a og ribavirin i 36 uger (samlet behandlingsvarighed 48 uger).

Det primære formål med studiet var at vurdere den antivirale virkning af INCIVO, pegyleret interferon alfa-2a og ribavirin hos HCV-inficerede levertransplantatmodtagere målt ved SVR12.

Medianalderen for de 74 patienter i studiet var 56 år (interval: 43 til 68 år). 91,9% af patienterne var mænd. 24,3% havde et *body mass index*  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. 1,4% var sorte. 95,9% havde HCV-RNA-niveau ved *baseline*  $\geq 800.000$  IE/ml. 10,8% havde brofibrose. Ingen havde cirrose. 38,9% havde HCV-genotype 1a, 58,3% havde HCV-genotype 1b, og 2,8% havde HCV-genotype 1d. 21,6% havde IL28B-genotype CC, 54,1% havde IL28B-genotype CT, og 24,3% havde IL28B-genotype TT. 28,4% (n = 21) var HCV-behandlingsnaive, og 71,6% (n = 53) var behandlingserfarne [14,9% (n = 11) var tidligere relapsers, mens 40,5% (n = 30) var tidligere non-responders, og 16,2% (n = 12) kunne ikke klassificeres]. Mediantiden efter levertransplantation var 2,5 år (interval: 0,6 til 9,5 år). 67,6% (n = 50) fik tacrolimus, og 32,4% (n = 24) fik ciclosporin.

Tabel 17 viser de samlede responsrater hos behandlingsnaive og behandlingserfarne levertransplantatmodtagere med kronisk HCV-genotype 1-infektion samt efter undergruppe (tacrolimus eller ciclosporin).

<b>Tabel 17: Behandlingsresultater hos levertransplantatmodtagere inficeret med HCV-genotype 1 (studie HPC3006)</b>			
<b>Behandlingsresultat</b>	<b>Patienter, der fik tacrolimus N = 50 % (n/N)</b>	<b>Patienter, der fik ciclosporin N = 24 % (n/N)</b>	<b>Alle patienter N = 74 % (n/N)</b>
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
<b>Resultat for patienter uden SVR12</b>			
Alle patienter			
Virologisk svigt under behandlingen <sup>a</sup>	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Relaps <sup>b</sup>	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Andet <sup>c</sup>	17% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

<sup>a</sup> Virologisk svigt under behandlingen blev defineret som udløsning af en virologisk stopregel eller et viralt gennembrud. Bemærk, at de virologiske stopregler, der er taget højde for i denne analyse af behandlingsresultater, er faktiske stopregler, dvs. afledt af dispositions- og eksponeringsdata til forskel fra matematiske stopregler, dvs. afledt fra HCV-RNA-data.

<sup>b</sup> Relaps blev defineret som havende detekterbart plasma-HCV RNA fra det planlagte tidspunkt for behandlingsafslutning og fremefter efter tidligere at have haft HCV RNA  $< 25$  IE/ml på det planlagte tidspunkt for HCV-behandlingsafslutning og manglende opnåelse af SVR12. Nævneren er antallet af patienter med HCV RNA  $< 25$  IE/ml på det planlagte tidspunkt for behandlingsafslutning eller manglende vurdering af HCV RNA på det planlagte tidspunkt for behandlingsafslutning og HCV RNA  $< 25$  IE/ml i opfølgingsperioden fra det planlagte tidspunkt for behandlingsafslutning og fremefter.

<sup>c</sup> Andet omfatter patienter med detekterbart HCV RNA på det faktiske tidspunkt for behandlingsafslutning, men som ikke opfylder definitionen af virologisk svigt under behandlingen, samt patienter med manglende HCV RNA-vurdering under den planlagte opfølgning.

#### Kliniske studier til undersøgelse af QT-intervallet

I to dobbeltblinde, randomiserede, placebo- og aktivt-kontrollerede studier, der blev udført for at evaluere virkningen på QT-intervallet, var telaprevir monoterapi i en dosis på 750 mg hver 8. time ikke forbundet med en klinisk relevant påvirkning af QTcF-intervallet. I et af disse studier blev et regime med telaprevir 1.875 mg hver 8. time evalueret, og den placebojusterede maksimale middelstigning i QTcF var 8,0 millisekunder (90% KI: 5,1-10,9). Plasmakoncentrationer med telaprevir-dosen på 1.875 mg hver 8. time, som blev anvendt i dette studie, var sammenlignelig med koncentrationerne i studier med HCV-inficerede patienter, som fik telaprevir 750 mg hver 8. time i kombination med pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin.

#### Pædiatrisk population

Der er ikke udført kliniske studier med pædiatriske patienter.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med INCIVO i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med kronisk hepatitis C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Telaprevirs farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos voksne raske forsøgspersoner og hos forsøgspersoner med kronisk HCV-infektion. Telaprevir kan indgives oralt med samtidig fødeindtagelse som 375 mg tabletter, dvs. 1.125 mg to gange dagligt i 12 uger, i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Alternativt kan telaprevir indgives oralt med samtidig fødeindtagelse som 375 mg tabletter, 750 mg hver 8. time, i 12 uger i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Eksponeringen for telaprevir er højere under samtidig behandling med pegyleret interferon-alfa og ribavirin end efter administration af telaprevir alene.

Der ses sammenlignelig eksponering for telaprevir under samtidig brug af enten pegyleret interferon-alfa-2a og ribavirin eller pegyleret interferon-alfa-2b og ribavirin.

### Absorption

Telaprevir er oralt tilgængelig og absorberes formentlig i tyndtarmen, mens absorption i colon ikke er påvist. Maksimal plasmakonzentration efter en enkelt dosis telaprevir opnås generelt efter 4-5 timer. *In vitro*-studier udført med humane CaCo-2-celler indikerede, at telaprevir er et substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Eksponeringen for telaprevir var den samme, uanset om den totale dagdosis på 2.250 mg blev administreret som 750 mg hver 8. time eller som 1.125 mg to gange dagligt. Baseret på en populationsfarmakokinetisk model af eksponeringen for telaprevir ved *steady state* var ratioerne af middelværdierne (fundet ved mindste kvadraters metode, 99% CI) af 1.125 mg to gange dagligt *versus* 750 mg hver 8. time 1,08 (1,02; 1,13) for  $AUC_{24,ss}$ , 0,873 (0,827; 0,930) for  $C_{trough,ss}$ , og 1,18 (1,12; 1,24) for  $C_{max,ss}$ .

Eksponeringen for telaprevir øgedes med 26%, når lægemidlet blev indtaget efter et måltid med højt fedt- og kalorieindhold (56 g fedt, 928 kcal) sammenlignet med indtagelse efter et standardmåltid med normalt kalorieindhold (21 g fedt, 535 kcal). Ved sammenligning med indtagelse efter et standardmåltid med normalt kalorieindhold faldt eksponeringen (AUC) med 73%, når telaprevir blev indtaget på tom mave, med 26% efter et måltid med lavt kalorieindhold og højt proteinindhold (9 g fedt, 260 kcal), og med 39% efter et måltid med lavt kalorie- og fedtindhold (3,6 g fedt, 249 kcal). Telaprevir bør derfor indtages i forbindelse med et måltid.

### Fordeling

Omtrent 59% til 76% af telaprevir er bundet til plasmaproteiner. Telaprevir bindes primært til orosomucoïd og albumin.

Efter oral indtagelse estimeres den typiske tilsyneladende fordelingsvolumen ( $V_d$ ) til 252 l med en interindividuel variabilitet på 72,2%.

### Biotransformation

Telaprevir metaboliseres i udstrakt grad i leveren ved hjælp af hydrolyse, oxidation og reduktion. Der blev påvist flere metabolitter i fæces, plasma og urin. Efter gentagen indgift per oralt blev det påvist, at telaprevirs hovedmetabolitter er dens R-diastereomer (30 gange mindre aktiv), pyrazinoinisyre og en metabolit, der gennemgik reduktion ved telaprevirs  $\alpha$ -ketoamid-binding (ikke aktiv).

CYP3A4 er delvist ansvarlig for telaprevirs metabolisme. Andre enzymer såsom aldo-ketoreduktaser og andre proteolytiske enzymer er også involveret i metabolismen. Det fremgik af studier, der anvendte humane rekombinante CYP-supersomer, at telaprevir er en CYP3A4-hæmmer, og telaprevirs tids- og koncentrationsafhængige hæmning af CYP3A4 blev observeret i humane levermikrosomer. *In vitro* fandtes ingen relevant hæmning af CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-,

CYP2C19-, CYP2D6- og CYP2E1-isozymer af telaprevir. *In vitro* fandtes der ingen relevant telaprevir-relateret induktion af CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C- og CYP3A-isozymer. Ud fra kliniske studieresultater for lægemiddelinteraktion (f.eks. med escitalopram, zolpidem, ethinylestradiol) kan det ikke udelukkes, at telaprevir inducerer metaboliske enzymer.

*In vitro*-studier har vist, at telaprevir ikke hæmmer UGT1A9 eller UGT2B7. *In vitro*-studier med rekombinant UGT1A3 tyder på, at telaprevir kan hæmme dette enzym. Den kliniske relevans heraf er usikker, da administration af telaprevir sammen med en enkelt dosis buprenorphin, et partielt substrat for UGT1A3, til raske voksne forsøgspersoner ikke førte til øget eksponering for buprenorphin. *In vitro* blev det ikke observeret, at telaprevir udøver relevant hæmning af alkoholdehydrogenase. Der blev dog ikke undersøgt tilstrækkeligt høje koncentrationer til, at hæmning i tarmsystemet kan udelukkes.

*In vitro* fandtes det, at telaprevir og VRT-127394 supprimerer CYP-enzymet reguleret via de nukleære receptorer CAR, PXR og Ah i humane hepatocytter. Kliniske studier af lægemiddelinteraktion med substrater af CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6 og CYP2C19 samt UGT1A1, UGT2B7 og UGT1A3 indikerer ingen klinisk relevant effekt af suppressionen observeret *in vitro*. For andre enzymer og transportører (f.eks. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP-er), der reguleres af de samme nukleære receptorer, er den potentielle kliniske effekt ukendt.

#### Transportører

*In vitro*-studier har vist, at telaprevir hæmmer OATP1B1 og OATP2B1.

*In vitro* fandtes der ingen relevant telaprevir-relateret hæmning af den organiske kation-transportør (OCT) OCT2.

Telaprevir er en svag *in vitro*-hæmmer af MATE1- og MATE2-K-transportørerne med en  $IC_{50}$  på henholdsvis 28,3  $\mu$ M og 32,5  $\mu$ M. Den kliniske betydning af dette fund er endnu ikke klarlagt.

#### Elimination

Efter indgift af en enkelt oral dosis på 750 mg  $^{14}$ C-telaprevir hos raske forsøgspersoner blev 90% af den totale radioaktivitet genfundet i fæces, urin og eksspirationsluft inden for 96 timer efter indgift. Median genfindning af den indgivne radioaktive dosis var ca. 82% i fæces, 9% i eksspirationsluft og 1% i urin. Uomdannet  $^{14}$ C-telaprevir og VRT-127394 bidrog med henholdsvis 31,8% og 18,7% til den totale radioaktivitet genfundet i fæces.

Efter oral anvendelse estimeres tilsyneladende total clearance (Cl/F) til 32,4 l/time med en interindividuel variabilitet på 27,2%. Det gennemsnitlige eliminationshalveringstid efter en enkelt dosis telaprevir på 750 mg indgivet per os lå typisk i intervallet ca. 4,0 til 4,7 timer. Den effektive halveringstid ved *steady state* er ca. 9-11 timer.

#### Linearitet/non-linearitet

Eksponeringen (AUC) for telaprevir steg lidt mere end proportionalt med dosis efter indgift af en enkelt dosis fra 375 og op til 1.875 mg samtidig med fødeindtagelse, hvilket muligvis skyldes mætning af metaboliske processer eller effluks-transportører.

En dosissøgning fra 750 mg hver 8. time til 1.875 mg hver 8. time i et studie med gentagne doser resulterede i en mindre end proportional stigning (dvs. ca. 40%) i eksponering for telaprevir.

#### Særlige populationer

##### Pædiatrisk population

Aktuelt foreligger der ingen data om den pædiatriske population.

##### Nedsat nyrefunktion

Telaprevirs farmakokinetik blev vurderet efter indgift af en enkelt dosis på 750 mg til forsøgspersoner uden hepatitis C med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Telaprevirs

gennemsnitsværdier for  $C_{\max}$  og AUC var henholdsvis 10% og 21% større end hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Telaprevir metaboliseres fortrinsvis i leveren. Eksponering for telaprevir ved *steady state* var 15% lavere hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A, score 5-6) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Eksponering for telaprevir ved *steady state* var 46% lavere hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B, score 7-9) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Virkningen på koncentrationer af ubundet telaprevir er ukendt (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Køn*

Effekten af forsøgspersonernes køn på telaprevirs farmakokinetik blev evalueret ved hjælp af populationsfarmakokinetiske data fra fase 2- og 3-studier af INCIVO. Der sås ingen relevant effekt pga. køn.

#### *Race*

Populationsfarmakokinetisk analyse af INCIVO hos HCV-inficerede forsøgspersoner indikerede, at eksponeringen for telaprevir var sammenlignelig hos sorte/afroamerikanere og caucasere.

#### *Ældre*

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data om anvendelse af INCIVO til HCV-patienter i aldersgruppen  $\geq 65$  år og ingen data om personer  $> 70$  år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### *Dyretoksikologi og/eller -farmakologi*

I rotter og hunde blev telaprevir associeret med et reversibelt fald i erythrocytparametre ledsaget af et regenerativt respons. I de fleste studier sås forhøjet  $\gamma$ -GPT og ALAT hos både rotter og hunde, hvor stigningen i ALAT i rotter ikke normaliseredes i observationsperioden. I studier med rotter og med hunde sås samme histopatologiske fund i leveren, og ikke alle forsvandt igen i observationsperioden. I studier med rotter (men ikke hunde) medførte telaprevir degenerative forandringer i testes, som var reversible og ikke påvirkede fertiliteten. Generelt var eksponeringsniveauet lavere i farmakologiske og toksikologiske dyrestudier i forhold til værdier hos mennesker.

#### *Karcinogenese og mutagenese*

Telaprevir er ikke undersøgt for potentiel karcinogenicitet. Hverken telaprevir eller dets hovedmetabolit førte til DNA-skade, da det blev afprøvet i standardanalyserne for mutagenese med og uden aktivering af metabolismen.

#### *Nedsat fertilitet*

Telaprevir påvirkede ikke fertilitet eller frugtbarhed i dyrestudier med rotter.

#### *Embryonal/fostrets udvikling*

Telaprevir passerer let placenta hos både rotter og mus, hvilket giver en føtal:maternel eksponering på 10-50%. Telaprevir udviste ikke teratogent potentiale hos rotter eller mus. I et studie af fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos rotter sås en stigning i ikke-levedygtige fostre. Indgift hos dyrene resulterede ikke i en eksponeringsmargin i forhold til human eksponering.

#### *Udskillelse i mælk*

Når telaprevir gives til diegivende rotter, er de observerede koncentrationer af stoffet og dets hovedmetabolit højere i mælk end i plasma. Rotteunger, der blev eksponeret for telaprevir in utero, havde normal legemsvægt ved fødslen. Når rotteungerne fik mælk fra telaprevir-behandlede moderdyr, var deres vægtøgning dog lavere end normalt (formentlig på grund af aversion mod smagen). Efter afvænnning blev rotteungernes legemsvægtsøgning atter normal.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletterne*

hypromelloseacetatsuccinat  
calciumhydrogenphosphat, vandfri  
mikrokrystallinsk cellulose  
silica, vandfri kolloid  
natriumlaurylsulfat  
croscarmellosenatrium  
natriumstearylfumarat

#### *Filmovertræk*

polyvinylalkohol  
macrogol  
talcum  
titandioxid (E171)  
jernoxid, gul (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Tørremidlet må ikke fjernes.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE), der indeholder 42 filmovertrukne tabletter og er forsynet med børnesikret lukke af polypropylen (PP) med forsegling. Der er ilagt tørremiddel (en eller to poser).

INCIVO fås i æsker, der indeholder 1 beholder (42 tabletter i alt) eller 4 beholdere (168 tabletter i alt).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/720/001 pakning med 4 beholdere

EU/1/11/720/002 pakning med 1 beholder

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om INCIVO findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



## BILAG II

- A. **FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

### • Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for det lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EU RD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

### • Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### • Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal blive enig med den relevante nationale myndighed om format og indhold af uddannelsespakken for sundhedsprofessionelle før lancering i medlemslandet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere eller anvende INCIVO, forsynes med en uddannelsespakke for sundhedsprofessionelle med følgende indhold:

- Produktresumé
- Indlægsseddel til patienter
- Information til læger

Brochuren med information til læger skal indeholde følgende centrale punkter:

- Sikkerhedsdata om udslæt og alvorlige kutane bivirkninger fra fase 2- og 3-studier
- Incidensen af udslæt og alvorlige kutane reaktioner

- Inddeling og behandling af udslæt og alvorlige kutane reaktioner, især mhp. kriterier for fortsættelse eller seponering af behandling med telaprevir og de øvrige komponenter i behandlingen.
- Billeder af udslæt inddelt efter sværhedsgrad

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

#### **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON (pakning med 1 beholder)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmovertrukne tabletter  
telaprevir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En filmovertrukket tablet indeholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tabletterne synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/720/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

incivo 375 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERENS ETIKET (pakning med 1 beholder)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmovertrukne tabletter  
telaprevir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En filmovertrukket tablet indeholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tabletterne synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tørremidlet må ikke fjernes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/720/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON (pakning med 4 beholdere)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmovertrukne tabletter  
telaprevir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En filmovertrukket tablet indeholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

168 filmovertrukne tabletter (4 beholdere indeholder hver 42 tabletter)  
Beholderne må ikke distribueres enkeltvist.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tabletterne synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/720/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

incivo 375 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERENS ETIKET (pakning med 4 beholdere)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmovertrukne tabletter  
telaprevir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En filmovertrukket tablet indeholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tabletterne synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tørremidlet må ikke fjernes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/720/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### INCIVO 375 mg filmovertrukne tabletter telaprevir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret INCIVO til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage INCIVO
3. Sådan skal du tage INCIVO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

INCIVO virker mod den virus, der giver hepatitis C-leverbetændelse, og det bruges til at behandle kronisk hepatitis C hos voksne patienter (i alderen 18–65 år) i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. INCIVO indeholder stoffet telaprevir og hører til en gruppe medicin, der kaldes "NS3-4A-proteasehæmmere". NS3-4A-proteasehæmmeren nedsætter mængden af hepatitis C virus i kroppen. INCIVO må ikke tages alene, men skal anvendes sammen med pegyleret interferon-alfa og ribavirin for at sikre, at behandlingen virker. INCIVO kan anvendes til patienter med kronisk hepatitis C, som aldrig tidligere er været i behandling, eller det kan anvendes til patienter med kronisk hepatitis C, som tidligere har fået en behandling, der omfattede et interferon.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage INCIVO

**Tag ikke INCIVO**, hvis du er allergisk over for telaprevir eller et af de øvrige indholdsstoffer i INCIVO (angivet i punkt 6).

Se indlægssedlerne for pegyleret interferon-alfa og ribavirin, som giver en oversigt over, hvornår de ikke må anvendes (f.eks. forholdsregler mod graviditet for mænd og kvinder), eftersom INCIVO skal anvendes sammen med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Spørg din læge hvis du er usikker på nogle af de forhold hvor medicinen ikke må anvendes (kontraindikationer) der nævnes i indlægssedlerne.

**Brug ikke INCIVO i kombination med et af følgende lægemidler, da de kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger og/eller påvirke virkningen af INCIVO eller de andre midler:**

<b>Medicin (navn på det aktive stof)</b>	<b>Medicinens formål</b>
alfuzosin	til behandling af symptomerne på forstørret blærehalskirtel (adrenergt alfa-receptorblokerende middel)
amiodaron, bepridil, quinidin, andre klasse Ia- eller III-antiarytmika	til behandling af visse hjertesygdomme såsom uregelmæssig puls (antiarytmika)
astemizol, terfenadin	til at behandle symptomerne på allergi (antihistaminer)
rifampicin	til at behandle visse infektioner såsom tuberkulose (antibiotikum)
dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin	til at behandle migræne og hovedpine (sekalealkaloid)
cisaprid	til at behandle visse mavesygdomme (midler, der påvirker mave-tarm-kanalens funktion)
perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	et plantelægemiddel mod angst
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	til at sænke kolesteroltallet (HMG-COA-reduktasehæmmere)
pimozid	til at behandle psykiske lidelser (antipsykotika)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil eller tadalafil må ikke bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension - en sygdom, der berører hjerte og lunger. Sildenafil og tadalafil anvendes også til andre formål. Se afsnittet "Brug af anden medicin sammen med INCIVO"
quetiapin	til behandling af skizofreni, bipolar (manio-depressiv) sygdom og svære depressive episoder
midazolam (indtaget gennem munden), triazolam (indtaget gennem munden)	sovemidler og/eller angstdæmmende midler
carbamazepin, phenobarbital, phenytoin	til at behandle epileptiske anfald (antiepileptika)

Hvis du tager en af disse midler, skal du bede din læge om at finde en anden medicin til dig.

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager INCIVO.

INCIVO skal tage i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Derfor er det yderst vigtigt, at du også læser de indlægssedler, som udleveres sammen med disse lægemidler. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din medicin.

Sørg for at undersøge følgende punkter, og fortæl det til den læge, der behandler dig for hepatitis C (HCV), hvis et eller flere af punkterne passer på dig.

- Hududslæt  
Patienter, der tager INCIVO, kan få udslæt. Udslættet kan være ledsaget af kløe. Sædvanligvis er udslættet mildt til moderat, men det kan også være eller blive alvorligt og/eller livstruende. **Kontakt straks lægen**, hvis du får et udslæt, eller hvis dit udslæt forværres. Du må ikke



begynde at tage INCIVO igen, hvis din læge har afbrudt behandlingen. **Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under "Udslæt" i afsnit 4: Bivirkninger.**

- **Anæmi (fald i de røde blodlegemer)**  
Fortæl det til lægen, hvis du bliver træt eller svækket eller lider af kortåndethed, svimmelhed og/eller hjertebanken. Det kan være symptomer på blodmangel (anæmi).
- **Hjerteproblemer**  
Fortæl det til lægen, hvis du lider af hjertesvigt, uregelmæssig puls, langsom puls, en unormal visning på hjertediagrammet (ekg), der kaldes "langt QT-syndrom", eller en hjertesygdom i familien, der kaldes "medfødt QT-syndrom".  
Lægen kan foreskrive yderligere kontrol under din behandling med INCIVO.
- **Leverproblemer**  
Fortæl det til lægen, hvis du har haft andre problemer med leveren såsom nedsat leverfunktion. De kan vise sig ved, at huden eller øjnene bliver gule (gulsot), maven bliver større (ascites) eller benene hæver på grund af væske, eller der opstår blødning på grund af hævede årer (åreknuder) i spiserøret. Lægen vil eventuelt vurdere alvoren af din leversygdom, før det beslattes, om du må tage INCIVO.
- **Infektioner**  
Fortæl det til lægen, hvis du har en hepatitis B-leverbetændelse, så lægen kan afgøre, om INCIVO er den rette behandling til dig.
- **Organtransplantation**  
Fortæl det til lægen, hvis du har fået eller skal have en ny lever eller et andet organ transplanteret, da INCIVO måske ikke er den rette medicin for dig i denne situation.

#### Blodprøver

Før behandlingens start og løbende under behandlingen vil lægen tage nogle blodprøver:

- for at se, hvor meget virus du har i blodet, og bestemme, om du har den type virus (genotype 1), som kan behandles med INCIVO. Din behandling kan så planlægges ud fra resultaterne af disse blodprøver. Din læge vil følge din tidlige reaktion på behandlingen og hvor meget virus du har i blodet. Hvis behandlingen ikke virker på dig, kan lægen vælge at stoppe medicinen. Hvis lægen stopper behandling med INCIVO, må du ikke starte med det igen.
- for at kontrollere, om du har anæmi (fald i de røde blodlegemer).
- for at kontrollere, om der er forandringer i visse blodværdier eller blodets kemiske sammensætning. Sådanne forandringer kan ses i resultaterne af blodprøver. Lægen vil gennemgå resultaterne med dig. Eksempler på disse blodprøver: blodbillede, skjoldbruskkirtelhormoner (dannes i kirtel i halsen og regulerer stofskiftet), lever- og nyreprøver.

INCIVO har kun været anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Rådfør dig med din læge om brug af INCIVO, hvis du hører til denne aldersgruppe.

#### Børn og unge

INCIVO må ikke anvendes til børn og unge, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos patienter under 18 år.

#### Brug af anden medicin sammen med INCIVO

INCIVO kan påvirke behandling med anden medicin, eller anden medicin kan påvirke behandling med INCIVO. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et af følgende lægemidler:

<b>Medicin (navn på det aktive stof)</b>	<b>Medicinens formål</b>
flecainid, propafenon	til behandling af visse hjertesygdomme såsom uregelmæssig puls (antiarytmika)
alfentanil, fentanyl	til smertebehandling (analgesi) eller til indsovning i forbindelse med en operation
digoxin, intravenøst lidocain	til behandling af visse hjertesygdomme såsom unormal puls (antiarytmika)
clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin	til at behandle bakterielle infektioner (antibiotika)
warfarin, dabigatran	blodfortyndende midler til at forebygge blodpropper (antikoagulantia)
escitalopram, trazodon	til at behandle humørforandringer (antidepressiva)
metformin	til at behandle diabetes (sukkersyge) (antidiabetika)
domperidon	til at behandle kvalme og opkastning (antiemetika)
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	til at behandle svampeinfektioner (antimykotika)
colchicin	til at behandle urinsur gigt (antiinflammatoriske midler mod akut arthritis)
rifabutin	til at behandle visse infektioner (antibiotika mod mycobakterier)
alprazolam, midazolam som injektion	sovemidler og/eller angstdæmmende midler (benzodiazepiner)
zolpidem	sovemidler og/eller angstdæmmende midler (ikke-benzodiazepiner)
amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	til at sænke blodtrykket (calciumantagonister)
maraviroc	til at behandle hiv-infektioner (CCR5-antagonist)
budesonid, fluticason til inhalation eller som næsespray, dexamethason der indtages gennem munden eller gives som injektion	til at behandle astma, betændelsestilstande eller autoimmune lidelser (kortikosteroider)
bosentan	mod hjerte- og lungesygdommen pulmonal arteriel hypertension (endothelinreceptorantagonist)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	til at behandle hiv-infektioner (hiv-proteasehæmmere)
abacavir, efavirenz, tenofovirdisoproxilfumarat, zidovudin	til at behandle hiv-infektioner (revers transkriptasehæmmere)
fluvastatin, pravastatin, pravastatin, rosuvastatin	til at sænke kolesteroltallet (HMG-CoA-reduktasehæmmere)
alle former for p-piller (hormonale kontrceptiva)	hormonale kontrceptiva
medicin med østrogen	hormonsubstitution/hormonterapi
ciclosporin, sirolimus, tacrolimus	medicin til at undertrykke immunsystemet (immunsupprimerende midler), medicin mod visse gigtsygdomme eller til at undgå problemer ved organtransplantation
salmeterol	til at forbedre vejrtrækningen ved astma (beta-agonister til inhalation)
repaglinid	til at behandle type 2-diabetes (medicin til sænkning af blodsukkeret)
methadon	til afvænnning fra opioidmisbrug (narkotikamisbrug)

sildenafil, tadalafil, vardenafil	til at behandle rejsningsproblemer eller mod hjerte- og lungesygdommen pulmonal arteriel hypertension (PDE-5-hæmmere)
-----------------------------------	---

### Brug af INCIVO sammen med mad og drikke

INCIVO skal altid tages i forbindelse med et måltid. Maden har betydning for, at du får den rigtige koncentration af lægemidlet i kroppen.

### Graviditet og amning

Du må ikke tage INCIVO, hvis du er **gravid**. INCIVO skal tages i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin. Ribavirin kan give fosterskader. Det er derfor yderst vigtigt, at du træffer alle forholdsregler for ikke at blive gravid under behandlingen.

Kontakt straks lægen, hvis du eller din kvindelige partner bliver gravid under behandling med INCIVO eller i månederne efter behandlingen (se afsnittet "*Prævention til mænd og kvinder*." nedenfor).

Hvis du **ammer**, skal du holde op med at amme, før du begynder at tage INCIVO. Det vides ikke, om telaprevir, det aktive stof i INCIVO, går over i modermælken.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

### Prævention til mænd og kvinder

Eftersom INCIVO skal anvendes i kombination med ribavirin, og ribavirin kan give alvorlige fosterskader, skal både kvindelige og mandlige patienter **tage særlig forholdsregler** for at undgå graviditet. Enhver form for prævention kan svigte, og derfor er det vigtigt, at du og din partner anvender mindst to sikre former for prævention **under og efter behandling med INCIVO**. Efter at du har gennemført INCIVO-behandlingen, kan du læse om dit fortsatte behov for prævention i indlægssedlen for ribavirin.

### Kvindelige patienter i den fødedygtige alder og deres mandlige partnere

P-piller (hormonale kontraceptiva) er muligvis ikke effektive under behandling med INCIVO. Derfor skal du og din partner anvende to andre former for sikker prævention i den tid, hvor du tager INCIVO, og i 2 måneder efter, at du stopper med dette lægemiddel.

Læs indlægssedlen for pegyleret interferon-alfa og ribavirin for at få yderligere oplysninger om dette.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter kan opleve besvimelser eller problemer med synet i løbet af INCIVO-behandling. Du skal ikke føre bil eller betjene maskiner hvis du føler dig svag eller har synsforstyrrelser, mens du er i behandling med INCIVO. Se også indlægssedlen for pegyleret interferon-alfa og ribavirin.

### INCIVO indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 2,3 mg natrium pr. tablet, og patienter, som får en diæt med kontrolleret natriumindhold, skal tage hensyn hertil. Fortæl det til din læge, hvis du skal passe på, hvor meget salt du indtager, og derfor er på natrium- (salt) fattig diæt.

## 3. Sådan skal du tage INCIVO

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### Brugsanvisning

Din læge fastsætter den rette behandling.

Den anbefalede dosis er:

- **3 tabletter INCIVO to gange dagligt (morgen og aften) i forbindelse med et måltid.** Den samlede dosis er 6 tabletter dagligt
- eller
- **2 tabletter INCIVO hver 8. time i forbindelse med et måltid.** Den samlede dosis er 6 tabletter dagligt.

Hvis du både har hepatitis C-infektion og hiv-infektion og tager efavirenz, er den anbefalede dosis **3 tabletter INCIVO hver 8. time i forbindelse med et måltid.**

Du skal altid tage INCIVO sammen med mad, så kroppen kan optage den rette mængde af medicinen. Du må ikke nedsætte din dosis af INCIVO. Tabletterne skal synkes hele. Du må ikke tygge, dele eller opløse tabletterne, før du synker dem. Tal med lægen, hvis du har problemer med at synke hele tabletter.

Da INCIVO altid skal anvendes sammen med pegyleret interferon-alfa og ribavirin, er det vigtigt, at du også læser afsnittene om dosisvejledninger i indlægssedlerne for disse lægemidler. Spørg eventuelt din læge eller apoteket til råds.

Tag INCIVO sammen med pegyleret interferon-alfa og ribavirin i 12 uger. Den samlede behandlingsvarighed for pegyleret interferon-alfa og ribavirin kan vare fra 24 til 48 uger afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, og om du tidligere har været i behandling. Lægen vil kontrollere blodets indhold af virus i 4. og 12. uge for at fastsætte, hvor længe din behandling skal vare. Den anbefalede samlede behandlingsvarighed for patienter, som har gennemgået en levertransplantation, er 48 uger. Gå til kontrol hos din læge, og følg behandlingen i den anbefalede periode.

Hvis lægen stopper INCIVO på grund af bivirkninger, eller fordi behandlingen ikke virker, må du ikke begynde at tage INCIVO igen.

### Sådan åbnes det børnesikrede låg



Plastbeholderen er forsynet med et børnesikret låg, der åbnes som følger:

- Tryk plasticskruelåget ned, mens det drejes mod uret.
- Fjern det afskruede låg.

### Hvis du har taget for mange INCIVO

Kontakt straks lægen eller apoteket for at spørge dem til råds.

I tilfælde af en overdosis kan du få kvalme, hovedpine, diarré, nedsat appetit, smagsforstyrrelser og opkastning.

### Hvis du har glemt at tage INCIVO

Hvis du tager INCIVO to gange dagligt (morgen og aften)

Hvis du **inden for 6 timer** opdager, at du har glemt en dosis, skal du straks tage tre tabletter. Tag altid tabletterne i forbindelse med et måltid. Hvis der går **over 6 timer**, før du opdager den glemte dosis, så spring den over. Fortsæt dernæst med den sædvanlige dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du tager INCIVO hver 8. time

Hvis du **inden for 4 timer** opdager, at du har glemt en dosis, skal du straks tage to tabletter. Tag altid tabletterne i forbindelse med et måltid. Hvis der går **over 4 timer**, før du opdager den glemte dosis, så spring den over. Fortsæt dernæst med den sædvanlige dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

### **Hvis du holder op med at tage INCIVO**

Med mindre lægen anbefaler, at du stopper, skal du fortsætte med at tage INCIVO for at sikre, at medicinen bliver ved med bekæmpe virussen. Du må ikke begynde at tage INCIVO igen, når din læge har afbrudt behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Udslæt**

Patienter, der tager INCIVO, får hyppigt et kløende hududslæt. Sædvanligvis er udslættet mildt til moderat, men det kan også være eller blive alvorligt og/eller livstruende. I sjældne tilfælde kan patienter få andre symptomer sammen med udslættet, hvilket kan være tegn på en alvorlig hudreaktion.

### **Kontakt straks lægen, hvis du får hududslæt.**

#### **Du skal også kontakte lægen med det samme:**

- hvis dit udslæt forværres - ELLER
- hvis du får andre symptomer samtidig med udslættet såsom:
  - feber
  - træthed
  - hævelser i ansigtet
  - hævede lymfekirtler - ELLER
- hvis du har et udbredt udslæt med skællende hud, som kan være ledsaget af feber, influenza-lignende symptomer, smertefulde blærer i huden eller blærer i mund, øjne og/eller på kønsorganerne.

Lægen skal kontrollere udslættet for at finde frem til den rette behandling. Din læge kan afbryde behandlingen. Du må ikke begynde at tage INCIVO igen, når først din læge har afbrudt behandlingen.

### **Kontakt også straks lægen, hvis du får et af følgende symptomer:**

- træthed, svaghed, kortåndethed, svimmelhed og/eller galopperende hjerte. Det kan være symptomer på blodmangel (anæmi – fald i de røde blodlegemer).
- besvimelse
- smertefulde betændelse i leddene – hyppigst i foden (urinsur gigt)
- problemer med synet
- blødning fra endetarmen
- hævelser i ansigtet.

Hyppigheden af de bivirkninger, som forbindes med INCIVO, er opstillet nedenfor.

Megget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede)

- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- kvalme, diarré, opkastning
- hævede blodårer i endetarmen eller dens udmunding (rektum eller anus) (hæmorider), smerter i anus eller rektum
- udslæt og kløe i huden.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10 behandlede)

- svampeinfektion i munden
- lavt antal blodplader, fald i lymfocytter (en type hvide blodlegemer), nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen, forhøjet urinsyre i blodet, nedsat mængde kalium i blodet, forhøjet bilirubin i blodet

- smagsforandringer
- besvimelse
- kløe omkring endetarmen, blødninger omkring eller nær endetarmen (anus eller rektum), en lille rift i huden inde i anus, som kan give smerter og/eller blødning under afføring,
- rød, tør, skællende hud med revner (eksem), udslæt med rød, tør, skællende hud med revner (eksfoliativt udslæt)
- hævelse i ansigtet, hævelse af arme og/eller ben (ødem)
- abnorm smag af lægemidlet.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 100 behandlede)

- forhøjet kreatinin i blodet
- smertefuld ledbetændelse, for det meste i foden (urinsur gigt)
- skader i øjets nethinde (retina)
- betændelse i anus og rektum
- betændelse i bugspytkirtlen
- alvorligt udslæt, som kan være ledsaget af feber, træthed, hævelser i ansigtet eller hævede lymfekirtler, forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofile celler), påvirkning af lever, nyrer eller lunger (en reaktion kendt som DRESS)
- nældefeber (urticaria)
- væskemangel (dehydrering). Symptomer på dehydrering omfatter øget tørst, mundtørhed, mindre hyppig vandladning eller nedsat urinmængde og mørkfarvet urin. Det er vigtigt at indtage rigelig væske under INCIVO kombinationsbehandling.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 1.000 behandlede):

- et udbredt, alvorligt udslæt med afskallende hud, der kan være ledsaget af feber, influenza-lignende symptomer, blærer i mund, øjne og/eller på kønsdelene (Stevens-Johnsons syndrom).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Læs også om de indberettede bivirkninger af pegyleret interferon-alfa og ribavirin i indlægssedlerne for disse lægemidler.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar INCIVO tabletter i den originale beholder. Hold beholderen tæt tilsluttet for at beskytte mod fugt. Hver beholder indeholder en eller to poser med tørremiddel til at holde tabletterne tørre. Fjern ikke tørremidlet fra beholderen. Tørremidlet må ikke spises.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### INCIVO indeholder

Aktivt stof: telaprevir. En tablet INCIVO indeholder 375 mg telaprevir.

Øvrige indholdsstoffer:

*Tabletterne*

Hypromelloseacetatsuccinat, calciumhydrogenphosphat (vandfrit), mikrokrystallinsk cellulose, vandfri kolloid silica, natriumlaurylsulfat, croscarmellosenatrium, natriumstearylfumarat.

*Filmovertræk*

Polyvinylalkohol, macrogol, talcum, titandioxid (E171), jernoxid, gul (E172).

**Udseende og pakningsstørrelser**

Filmovertrukne tabletter. Gule kapselformede tabletter, der er ca. 20 mm lange og mærket "T375" på den ene side.

INCIVO fås i pakninger med 1 beholder eller 4 beholdere pr. æske. Hver beholder indeholder en eller to poser med tørremiddel til at holde tabletterne tørre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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.  
Karlův English 3201/06  
CZ-100 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-Hal-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  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**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  
Vaisiantie/Vaisialavägen 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om INCIVO på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.