

T12/PR48: INCIVO für 12 Wochen gefolgt von Placebo für 4 Wochen, in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen;
 Pbo/PR48: Placebo für 16 Wochen, in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen

Tabelle 13 zeigt die SVR-Raten nach Ansprechen in Woche 4 (HCV-RNA-Reduktion $< 1 \log_{10}$ oder $\geq 1 \log_{10}$) bei vorherigen partiellen Respondern und vorherigen Null-Respondern in der T12(DS)/PR-Gruppe.

Tabelle 13: SVR-Raten nach Ansprechen in Woche 4 (Reduktion $< 1 \log_{10}$ oder $\geq 1 \log_{10}$) in der T12(DS)/PR48-Gruppe: Studie C216		
Vorheriges Ansprechen	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	Reduktion $< 1 \log_{10}$ bei der HCV-RNA in Woche 4	Reduktion $\geq 1 \log_{10}$ bei der HCV-RNA in Woche 4
Vorherige partielle Responder	56% (10/18)	63% (17/27)
Vorherige Null-Responder	15% (6/41)	54% (15/28)

^a schließt nur Daten von Patienten ein, bei denen in Woche 4 HCV-RNA verfügbar war

Studie 106 und Studie 107

Studie 106 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie mit Einschluss von Patienten, bei denen eine vorhergehende Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin oder Peginterferon alfa 2b und Ribavirin fehlgeschlagen war. Bei Patienten mit vorherigem Relapse, die in der T12/PR24-Behandlungsgruppe in Woche 4 und 12 der Behandlung keine nachweisbare HCV-RNA (Ziel nicht nachweisbar) mehr aufwiesen, betrug die SVR-Rate 89% (25/28) und die Relapserate 7%.

Studie 107 war eine offene Roll-Over-Studie für Patienten aus der Kontrollgruppe (Placebo, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin) einer Phase-2-Studie mit Telaprevir, die in dieser Phase-2-Studie keine SVR erreicht hatten. Bei den Patienten mit vorherigem Relapse, die in der T12/PR24-Behandlungsgruppe in Woche 4 und 12 der Behandlung keine nachweisbare HCV-RNA (Ziel nicht nachweisbar) mehr aufwiesen, betrug die SVR-Rate 100% (24/24).

Anwendung von Peginterferon alfa-2a oder -2b

In der offenen, randomisierten Phase-2a-Studie C208 wurden bei nicht vorbehandelten Patienten zwei Arten von Peginterferon alfa (2a und 2b) untersucht. Alle Patienten erhielten über 12 Wochen INCIVO in Kombination mit der Standardtherapie Peginterferon alfa/Ribavirin. Die Patienten wurden in 1 von 4 Behandlungsgruppen randomisiert:

- INCIVO 750 mg alle 8 Stunden mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg/Tag
- INCIVO 750 mg alle 8 Stunden mit Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche und Ribavirin 800 oder 1.200 mg/Tag
- INCIVO 1.125 mg alle 12 Stunden mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg/Tag
- INCIVO 1.125 mg alle 12 Stunden mit Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche und Ribavirin 800 oder 1.200 mg/Tag
- Peginterferon alfa-2a/Peginterferon alfa-2b und Ribavirin wurden in Übereinstimmung mit ihren jeweiligen Fachinformationen angewendet. Nach 12 Wochen wurde die Gabe von INCIVO beendet und die Patienten führen lediglich mit der Standardtherapie fort. 73,8% (59/80) der Patienten in der gepoolten Peginterferon-alfa-2a-Gruppe erfüllten die Kriterien (nicht mehr nachweisbare HCV-RNA (Ziel nicht nachweisbar) von Woche 4 bis Woche 20) bei der verkürzten 24-wöchigen Behandlungsdauer mit Peginterferon/Ribavirin versus 61,7% (50/81) der Patienten in der gepoolten Peginterferon-alfa-2b-Gruppe.

Tabelle 14: Gepoolte Ansprechraten: Studie C208		
Behandlungsergebnis	T12P(2a)R48 N = 80 % (n/N)	T12P(2b)R48 N = 81 % (n/N)
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
viraler Durchbruch (<i>breakthrough</i>)	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Relapse	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12P(2a)R48: INCIVO für 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; T12P(2b)R48: INCIVO für 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen;

^a 95%-Konfidenzintervall für den Unterschied war -10,8 bis 12,1

^b Nenner war die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA (Ziel nicht nachweisbar) bei Behandlungsende

Langzeitdaten zur Wirksamkeit

Studie 112 (EXTEND)

Eine 3-Jahres-Follow-up-Studie bei Patienten, die mit einem INCIVO-basierten Behandlungsschema eine SVR erreicht hatten, zeigte bei > 99% (122/123) der Patienten einen über die gesamte verfügbare Follow-Up-Dauer erhaltenen SVR-Status (mediane Dauer 22 Monate).

Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV/HIV-1-Koinfektion

Studie 110

Studie 110 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie bei Patienten mit chronischer Genotyp-1-HCV/HIV-Koinfektion, die bisher keine Behandlung der Hepatitis C erhalten hatten. Die Patienten erhielten entweder keine antiretrovirale Therapie (CD4-Zahl ≥ 500 Zellen/mm³) oder hatten eine stabile, kontrollierte HIV-Erkrankung (HIV-RNA < 50 Kopien/ml, CD4-Zahl ≥ 300 Zellen/mm³) und wurden mit Efavirenz oder Atazanavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofovir-Disoproxilfumarat und Emtricitabin oder Lamivudin behandelt. Die Patienten wurden zu einer 12-wöchigen Behandlung mit INCIVO (750 mg alle 8 Stunden, wenn zusammen mit Atazanavir/Ritonavir, Tenofovir-Disoproxilfumarat und Emtricitabin oder Lamivudin eingenommen ODER 1.125 mg alle 8 Stunden, wenn zusammen mit Efavirenz, Tenofovir-Disoproxilfumarat und Emtricitabin eingenommen) oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen. Fünfundfünfzig von 60 Patienten erhielten eine fixe Ribavirindosis von 800 mg/Tag. Die verbliebenen 5 Patienten erhielten eine gewichtsbasierte Ribavirindosis. Vor Behandlungsbeginn hatten im T12/PR48-Arm 3 (8%) der Patienten eine Brückenfibrose und 2 (5%) der Patienten eine Zirrhose. Im Pbo/PR-Arm hatten vor Behandlungsbeginn 2 (9%) der Patienten eine Brückenfibrose und keiner der Patienten eine Zirrhose. Tabelle 15 zeigt die Ansprechraten für die T12/PR48- und die Pbo/PR48-Arme. Die Ansprechrate im Pbo/PR-Arm war höher als in anderen klinischen Studien mit der dualen Therapie mit Peginterferon (historische SVR-Raten $< 56\%$).

Tabelle 15: Ansprechraten: Studie 110		
Behandlungsergebnis	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
SVR ₁₂ Gesamtrate ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Patienten mit einem Efavirenz-basierten Regime	69% (11/16)	50% (4/8)
Patienten mit einem Atazanavir/Ritonavir-basierten Regime	80% (12/15)	50% (4/8)
Patienten ohne antiretrovirale Therapie	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen; Pbo/PR: Placebo für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen

^a HCV-RNA < 25 I.E./ml im *Follow-up*-Fenster von Woche 12

Studie HPC3008

Studie HPC3008 war eine offene Phase-3b-Studie bei Patienten mit chronischer Genotyp-1-HCV/HIV-1-Koinfektion, die bisher keine Behandlung der Hepatitis C bisher erhalten hatten oder die nach einer Vorbehandlung mit Peginterferon alfa (2a oder 2b) und Ribavirin keine SVR erreicht hatten

(einschließlich vorherige Relapser, vorherige partielle Responder und vorherige Null-Responder). Die Patienten mussten beim Screening eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml und eine CD4-Zahl > 300 Zellen/mm³ aufweisen. Die Patienten erhielten INCIVO in einer Dosierung von 750 mg alle 8 Stunden, außer denjenigen Patienten mit einem Efavirenz-basierten Therapieregime, die INCIVO in einer Dosierung von 1.125 mg alle 8 Stunden erhielten. Therapienaive Patienten oder vorherige Relapser, die keine Leberzirrhose hatten und ein verlängertes schnelles virologisches Ansprechen (eRVR) erreichten, erhielten eine Behandlung mit INCIVO plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 12 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über weitere 12 Wochen (Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen). Therapienaive Patienten und vorherige Relapser, die keine eRVR erreichten, vorherige partielle Responder, vorherige Null-Responder und alle Patienten mit Leberzirrhose erhielten eine Behandlung mit INCIVO plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 12 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über weitere 36 Wochen (Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen). Alle Patienten erhielten eine fixe Ribavirindosis von 800 mg/Tag. Die antiretroviralen Therapieregime schlossen Efavirenz, Atazanavir/Ritonavir, Raltegravir, Etravirin oder Darunavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofovir oder Abacavir in Kombination mit entweder Lamivudin oder Emtricitabin ein.

Das primäre Ziel der Studie war, die antivirale Wirksamkeit von INCIVO, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bei HCV/HIV-1-koinfizierten Patienten zu beurteilen, gemessen als SVR12.

Das mediane Alter der 162 eingeschlossenen Patienten betrug 46 Jahre (Bereich: 20 bis 67 Jahre); 78,4% der Patienten waren männlich; 6,8% hatten einen *Body Mass Index* ≥ 30 kg/m²; 4,3% waren Schwarze; 1,9% waren Asiaten; 87,0% wiesen zu Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen ≥ 800.000 I.E./ml auf; 17,3% hatten eine Brückenfibrose; 13% hatten eine Zirrhose; 65,6% hatten den HCV-Genotyp 1a; 33,8% hatten den HCV-Genotyp 1b; 39,5% (n = 64) waren therapienaiv bez. HCV; 17,9% (n = 29) waren vorherige Relapser; 11,1% (n = 18) waren vorherige partielle Responder; 31,5% (n = 51) waren vorherige Null-Responder. Der mediane Ausgangswert der CD4-Zellzahl betrug 651 (Bereich: 277 bis 1.551 Zellen/mm³).

Tabelle 16 zeigt die Ansprechraten bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten nach Untergruppe geordnet (therapienaiv, vorherige Relapser und vorherige Non-Responder).

Tabelle 16: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit Genotyp-1-HCV- und HIV-1-Koinfektion in Studie HCV300			
Behandlungsergebnis	Vorbehandelte Patienten nach Subgruppe		
	Therapienaive Patienten N = 64 % (n/N)	Vorherige Relapser N = 29 % (n/N)	Vorherige Non-Responder^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Nicht nachweisbare HCV-RNA (Ziel nicht nachweisbar) in Woche 4 und 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA (Ziel nicht nachweisbar) in Woche 4 und 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR bei Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA (Ziel nicht nachweisbar) in Woche 4 und 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
SVR-Raten in Abhängigkeit von einer Leberzirrhose			
Patienten ohne Zirrhose	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Patienten mit Zirrhose	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)

Ergebnis bei Patienten ohne SVR12			
Virologisches Versagen während der Behandlung ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Relapse ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Andere ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Vorherige Non-Responder schließen ein: vorherige partielle Responder und vorherige Null-Responder.

^b Virologisches Versagen während der Behandlung war definiert als Erreichen einer virologischen Stopp-Regel und/oder Auftreten eines viralen Durchbruchs.

^c Relapse war definiert als das Auftreten von ≥ 25 I.E./ml HCV-RNA während der Nachbeobachtung, nachdem am geplanten Behandlungsende die HCV-RNA < 25 I.E./ml betrug, und ein Nicht-Erreichen der SVR12.

^d Andere schließt Patienten ein mit nachweisbarer HCV-RNA am geplanten Behandlungsende aber ohne viralen Durchbruch sowie Patienten mit einer fehlenden HCV-RNA-Bestimmung während der geplanten Nachbeobachtung.

Patienten nach Lebertransplantation

Studie HPC3006 war eine offene Phase-3b-Studie mit nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit chronischer Genotyp-1-HCV-Infektion, die Erstempfänger eines Lebertransplantats waren und ein stabiles Behandlungsregime mit den Immunsuppressiva Tacrolimus oder Ciclosporin A erhielten. Kein Patient hatte eine Zirrhose des Lebertransplantats. Die Patienten bekamen INCIVO in einer Dosierung von 750 mg alle 8 Stunden. Alle Patienten begannen mit einer Ribavirindosis von 600 mg pro Tag und 180 µg Peginterferon alfa-2a pro Woche. Alle Patienten erhielten eine 12-wöchige Behandlung mit INCIVO plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin (Gesamtoehandlungsdauer 48 Wochen).

Primäres Ziel der Studie war, die antivirale Wirksamkeit von INCIVO, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bei HCV-infizierten Patienten nach Lebertransplantation durch Messung der SVR12 zu ermitteln.

Die 74 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 56 Jahren (Bereich: 43 bis 68 Jahre); 91,9% dieser Patienten waren männlich; 24,3% hatten einen *Body Mass Index* ≥ 30 kg/m²; 1,4% waren Schwarze; 95,9% hatten eine Ausgangs-HCV-RNA von ≥ 800.000 I.E./ml; 10,8% hatten eine Brückenfibrose; keiner hatte eine Zirrhose des Transplantats; 38,9% hatten den HCV-Genotyp 1a; 58,3% hatten den HCV-Genotyp 1b; 2,8% hatten den HCV-Genotyp 1d; 21,6% hatten den IL28B-Genotyp CC; 54,1% hatten den IL28B-Genotyp CT; 24,3% hatten den IL28B-Genotyp TT; 28,4% (n = 21) waren nicht HCV-vorbehandelt; 71,6% (n = 53) waren vorbehandelt [14,9% (n = 11) waren vorherige Relapser; 40,5% (n = 30) waren vorherige Non-Responder; 16,2% (n = 12) konnten nicht klassifiziert werden], die mediane Zeit seit der Lebertransplantation betrug 2,5 Jahre (Bereich: 0,6 bis 9,5 Jahre); 67,6% (n = 50) erhielten Tacrolimus; 32,4% (n = 24) erhielten Ciclosporin A.

Tabelle 17 zeigt die Gesamtansprechraten bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Empfängern eines Lebertransplantats mit chronischer Genotyp-1-HCV-Infektion nach Subgruppe (Patienten erhielten Tacrolimus oder Ciclosporin A).

Tabelle 17: Behandlungsergebnis bei Genotyp-1-HCV-infizierten Empfängern eines Lebertransplantats (Studie HPC3006)			
Behandlungsergebnis	Patienten, die Tacrolimus erhielten N = 50 % (n/N)	Patienten, die Ciclosporin A erhielten N = 24 % (n/N)	Alle Patienten N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)

Ergebnis für Patienten ohne SVR12			
Alle Patienten			
Virologisches Versagen während der Behandlung ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Relapse ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Andere ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a Virologisches Versagen während der Behandlung war definiert als Erreichen einer virologischen Stopp-Regel oder das Auftreten eines viralen Durchbruchs. Es ist zu beachten, dass die virologischen Stopp-Regeln, die bei der Analyse der Behandlungsergebnisse herangezogen wurden, die tatsächlichen Stopp-Regeln sind, z. B. diejenigen, die sich aus den Dispositions- und Expositionsdaten ableiten, im Gegensatz zu den mathematisch abgeleiteten Stopp-Regeln, z. B. aus den HCV-RNA-Daten.

^b Relapse war definiert als Nichterreichen der SVR12 aufgrund erneuter Nachweisbarkeit von HCV-RNA im Plasma nach dem geplanten Behandlungsende, nachdem die HCV-RNA zum geplanten HCV-Behandlungsende < 25 I.E./ml betragen hatte. Der Nenner repräsentiert die Anzahl der Patienten mit HCV-RNA < 25 I.E./ml beim geplanten Behandlungsende oder einer fehlenden HCV-RNA-Bestimmung beim geplanten Behandlungsende und HCV-RNA < 25 I.E./ml nach dem geplanten Behandlungsende.

^c Andere schließt Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende ein, auf die jedoch nicht die Definition des viralen Versagens während der Behandlung zutrifft sowie Patienten mit einer fehlenden HCV-RNA-Bestimmung während der geplanten Nachbeobachtung.

Klinische Studien zur Untersuchung des QT-Intervalls

In zwei doppelblinden, randomisierten, placebo- und aktiv kontrollierten Studien, die zur Beurteilung der Auswirkungen auf das QT-Intervall durchgeführt wurden, führte die Monotherapie mit Telaprevir in einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden zu keiner klinisch relevanten Beeinflussung des QTcF-Intervalls. In einer dieser Studien wurde ein Therapieschema mit Telaprevir 1.875 mg alle 8 Stunden untersucht, und hier kam es zu einer placebobereinigten maximalen mittleren Zunahme des QTcF-Intervalls um 8,0 msec (90% KI: 5,1-10,9). Die Plasmakonzentrationen unter der in dieser Studie untersuchten Dosierung von Telaprevir 1.875 mg alle 8 Stunden waren vergleichbar mit den Konzentrationen bei HCV-infizierten Patienten, die in anderen Studien Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für INCIVO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in chronischer Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Telaprevir wurden bei gesunden erwachsenen Freiwilligen und bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion untersucht. Telaprevir kann in Form von Tabletten zu je 375 mg in einer Dosis von 1.125 mg zweimal täglich (2x tägl.) oral mit einer Mahlzeit über 12 Wochen in einer Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin eingenommen werden. Alternativ kann Telaprevir in Form von Tabletten zu je 375 mg in einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden (alle 8 Std.) oral mit einer Mahlzeit über 12 Wochen in einer Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin eingenommen werden. Die Exposition gegenüber Telaprevir ist während der gleichzeitigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin höher als unter der alleinigen Anwendung mit Telaprevir.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin oder mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ist die Exposition gegenüber Telaprevir vergleichbar.

Resorption

Telaprevir ist oral verfügbar und wird wahrscheinlich im Dünndarm resorbiert; es bestehen keine Hinweise für eine Resorption im Colon. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach einer Einzeldosis Telaprevir werden generell nach 4-5 Stunden erreicht. *In-vitro*-Studien mit humanen Caco-2-Zellen weisen darauf hin, dass Telaprevir ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp) ist.

Die Exposition gegenüber Telaprevir war gleich, unabhängig davon, ob die Tagesgesamtosis von 2.250 mg als 750 mg alle 8 Stunden (alle 8 Std.) oder 1.125 mg zweimal täglich (2x tägl.) verabreicht wurde. Basierend auf der populations-pharmakokinetischen Modellierung der *Steady-State*-Exposition gegenüber Telaprevir, betragen die geometrischen Mittelwerte der kleinsten Fehlerquadrate (90% KI) von 1.125 mg zweimal täglich (2x tägl.) versus 750 mg alle 8 Stunden (alle 8 Std.): 1,08 (1,02; 1,13) für $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) für $C_{trough,ss}$ und 1,18 (1,12; 1,24) für $C_{max,ss}$.

Die Exposition gegenüber Telaprevir war nach einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit (56 g Fett, 928 kcal) im Vergleich zu einer normokalorischen Mahlzeit mit standardisiertem Fettanteil (21 g Fett, 533 kcal) um 20% erhöht. Im Vergleich zur Einnahme von Telaprevir nach einer standardisierten normokalorischen Mahlzeit war die Exposition (AUC) bei Einnahme auf leeren Magen um 73%, bei Einnahme nach einer kalorienreduzierten, proteinreichen Mahlzeit (9 g Fett, 260 kcal) um 26% und bei Einnahme nach einer kalorien- und fettreduzierten Mahlzeit (3,6 g Fett, 249 kcal) um 39% reduziert. Aus diesem Grund sollte Telaprevir immer mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Telaprevir wird zu ca. 59% bis 76% an Plasmaproteine gebunden. Telaprevir bindet hauptsächlich an Alpha-1-saures Glykoprotein und Albumin.

Nach oraler Anwendung wurde das typische scheinbare Verteilungsvolumen (V_d) auf 252 l geschätzt, mit einer interindividuellen Variabilität von 72,2%.

Biotransformation

Telaprevir wird extensiv in der Leber metabolisiert, unter anderem mittels Hydrolyse, Oxidation und Reduktion. Mehrere Metabolite wurden in Faeces, Plasma und Urin nachgewiesen. Nach wiederholter oraler Anwendung stellten sich das R-Diastereomer von Telaprevir (30-fach weniger aktiv), Pyrazinsäure und ein Metabolit mit Reduktion an der α -Ketoamid-Bindung von Telaprevir (inaktiv) als die prädominanten Metaboliten von Telaprevir heraus.

CYP3A4 ist teilweise für den Metabolismus von Telaprevir zuständig. Andere Enzyme wie Aldo-Keto-Reduktasen und andere proteolytische Enzyme sind ebenfalls am Metabolismus beteiligt. In Studien mit rekombinanten humanen CYP-Supersomen wurde gezeigt, dass Telaprevir ein CYP3A4-Inhibitor ist. Eine zeit- und konzentrationsabhängige Inhibition von CYP3A4 durch Telaprevir wurde in humanen Lebermikrosomen beobachtet. *In vitro* konnte keine relevante Inhibition der Isoenzyme von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 durch Telaprevir gezeigt werden, weiterhin wurde *in vitro* keine relevante Induktion der Isoenzyme von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A durch Telaprevir beobachtet. Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Wechselwirkungsstudien (z.B. Escitalopram, Zolpidem, Ethinylestradiol) kann eine Induktion der metabolischen Enzyme durch Telaprevir nicht ausgeschlossen werden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Telaprevir kein Inhibitor von UGT1A9 oder UGT2B7 ist. *In-vitro*-Studien mit rekombinantem UGT1A3 deuten darauf hin, dass Telaprevir dieses Enzym hemmen könnte. Die klinische Relevanz hierzu ist unklar, da die Anwendung von Telaprevir mit einer Einzeldosis Buprenorphin, einem Teilsubstrat von UGT1A3, bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern nicht zu einem Anstieg der Buprenorphin-Exposition führte. *In vitro* wurde keine relevante Inhibition der Alkohol-Dehydrogenase durch Telaprevir beobachtet. Es wurden jedoch keine ausreichend hohen Konzentrationen getestet, um eine intestinale Inhibition ausschließen zu können.

In vitro supprimierten Telaprevir und VRT-127394 in humanen Leberzellen CYP-Enzyme, die durch CAR-, PXR- und Ah-Kernrezeptoren reguliert werden. Klinische Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit Substraten von CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 und UGT1A1, UGT2B7 and UGT1A3 zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die *in vitro* beobachtete Suppression. Für andere Enzyme und Transporter (z. B. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATPs), die durch die gleichen Kernrezeptoren reguliert werden, sind potentielle klinische Auswirkungen unbekannt.

Transporter

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Telaprevir ein Inhibitor von OATP1B1 und OATP2B1 ist.

Eine relevante Inhibition des organischen Kationen-Transporters (*organic cation transporter*, OCT) OCT2 durch Telaprevir wurde *in vitro* nicht beobachtet.

Telaprevir ist ein schwacher *In-vitro*-Inhibitor der *Multidrug-and-Toxin-Extrusion*-Transporter (MATE) MATE1 and MATE2-K mit einer IC₅₀ von 28,3 µmol bzw. 32,5 µmol. Die klinischen Auswirkungen dieser Ergebnisse sind derzeit nicht bekannt.

Elimination

Nach Einnahme einer einzelnen oralen Dosis von 750 mg ¹⁴C-Telaprevir bei gesunden Probanden wurden 90% der gesamten Radioaktivität innerhalb 96 Stunden nach der Einnahme in Faeces, Urin und der Ausatemluft wiedergefunden. Die mediane Wiederfindungsrate der applizierten Radioaktivität betrug ungefähr 82% in den Faeces, 9% in der Ausatemluft und 1% im Urin. Der Anteil von unverändertem ¹⁴C-Telaprevir und VRT-127394 an der gesamten in den Faeces nachgewiesenen Radioaktivität betrug 31,8% bzw. 18,7%.

Nach oraler Anwendung wurde die scheinbare Gesamtclearance (Cl/F) auf 32,4 l/h mit einer interindividuellen Variabilität von 27,2% geschätzt. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach Einnahme einer einzelnen Dosis von Telaprevir 750 mg betrug üblicherweise zwischen 4,0 und 4,7 Stunden. Im *Steady-State* beträgt die effektive Halbwertszeit etwa 9-11 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition (AUC) gegenüber Telaprevir erhöhte sich nach Anwendung einzelner Dosen zwischen 375 mg bis zu 1.875 mg mit einer Mahlzeit etwas mehr als dosisproportional, möglicherweise aufgrund einer Sättigung der metabolischen Abbauewege oder von Effluxtransportern.

Eine Erhöhung der Dosis von 750 mg alle 8 Stunden auf 1.875 mg alle 8 Stunden führte in einer Multidosis-Studie zu einem geringeren als proportionalen Anstieg (d. h. etwa 40%) der Exposition gegenüber Telaprevir.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Daten zu Kindern und Jugendlichen sind zurzeit nicht verfügbar.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Telaprevir wurde nach Anwendung einer Einzeldosis von 750 mg bei HCV-negativen Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) untersucht. Die mittlere C_{max} und AUC von Telaprevir waren um 10% bzw. 21% höher als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

INCIVO wird primär in der Leber metabolisiert. Die *Steady-State*-Exposition gegenüber Telaprevir war bei Probanden mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5-6) im Vergleich zu gesunden Probanden um 15% niedriger. Die *Steady-State*-Exposition gegenüber Telaprevir war bei Probanden mit moderat eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7-9) im Vergleich zu gesunden Probanden um 46% niedriger. Die Auswirkung auf den Anteil ungebundenen Telaprevirs im Plasma ist unbekannt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die Pharmakokinetik von Telaprevir wurde mittels populations-pharmakokinetischer Daten aus den Phase-2- und Phase-3-Studien mit INCIVO ermittelt. Es wurde kein relevanter Einfluss des Geschlechts festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

Die populations-pharmakokinetische Analyse zu INCIVO bei HCV-infizierten Patienten deutet darauf hin, dass die Exposition gegenüber Telaprevir bei Schwarzen/Afroamerikanern und Kaukasiern vergleichbar war.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte pharmakokinetische Daten zur Anwendung von INCIVO bei HCV-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und keine Daten von Probanden im Alter von > 70 Jahren vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tiertoxikologie und/oder -pharmakologie

Telaprevir induzierte bei Ratten und Hunden eine reversible Reduktion der roten Blutzellparameter, die von einer regenerativen Antwort begleitet war. Sowohl bei Ratten als auch bei Hunden wurden in den meisten Studien AST-/ALT-Anstiege beobachtet, wobei sich der ALT-Anstieg bei Ratten nach einer Recoveryphase nicht normalisierte. Die histopathologischen Befunde in der Leber waren bei Ratten und Hunden ähnlich. Nicht alle Läsionen bildeten sich nach einer Recoveryphase vollständig zurück. Bei Ratten (nicht aber bei Hunden) verursachte Telaprevir degenerative Veränderungen in den Hoden, die jedoch reversibel waren und die Fertilität nicht beeinträchtigten. Prinzipiell waren die Tiere in den pharmakologischen/toxikologischen Studien relativ niedrigen Expositionen ausgesetzt im Vergleich zu den therapeutischen Expositionen beim Menschen.

Karzinogenität und Mutagenität

Telaprevir wurde nicht auf sein karzinogenes Potential untersucht. Weder Telaprevir noch sein Hauptmetabolit führten in einer Standard-Testbatterie von Mutagenitätsassays mit oder ohne metabolische Aktivierung zu DNA-Schäden.

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Telaprevir hatte bei der Untersuchung an Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität oder Fekundität.

Embryonale/fetale Entwicklung

Telaprevir passiert leicht die Plazenta sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen und führt zu einer fetalen Exposition von 19-50% der mütterlichen Exposition. Telaprevir hatte bei Ratten und Mäusen kein teratogenes Potential. In einer Studie zur Fertilität und der frühembryonalen Entwicklung bei Ratten wurde ein Anstieg nicht lebensfähiger Embryonen beobachtet. Die Expositionen lagen bei den Versuchstieren im Bereich der therapeutischen Expositionen.

Ausscheidung in die Milch

Bei Verabreichung an säugende Ratten waren die Spiegel von Telaprevir und seinen Hauptmetaboliten in der Milch höher als im Plasma. Nachkommen von Ratten, die Telaprevir *in utero* ausgesetzt waren, zeigten ein normales Geburtsgewicht. Wenn sie allerdings mit Milch von Muttertieren, die mit Telaprevir behandelt wurden, gefüttert wurden, war die Körpergewichtszunahme bei den Rattenjungen niedriger als normal (wahrscheinlich aufgrund der Geschmacksveränderung). Nach Entwöhnung normalisierte sich das Körpergewicht der Rattenjungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat
Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Croscarmellose-Natrium

Natriumstearylfumarat

Tablettenfilm

Poly(vinylalkohol)

Macrogol

Talkum

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel nicht entfernen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

42 Filmtabletten in einer Flasche aus High-Density-Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem und induktionsversiegeltem Verschluss aus Polypropylen (PP). Trockenmittel (ein oder zwei Beutel) ist beigelegt.

INCIVO ist in Packungen mit 1 Flasche (insgesamt 42 Filmtabletten) oder 4 Flaschen (insgesamt 168 Filmtabletten) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/720/001 4-Flaschen-Packung

EU/1/11/720/002 1-Flaschen-Packung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist unzureichend:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll das Format und den Inhalt des Schulungsmaterials für medizinisches Fachpersonal vor der Vermarktung des Produkts im Mitgliedsstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass alle Ärzte, die INCIVO möglicherweise verschreiben oder anwenden werden, das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal erhalten, das folgendes enthält:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Die Gebrauchsinformation

- Die Arztinformation

Die Arztinformation soll folgende wichtige Informationen enthalten:

- Sicherheitsdaten zu den Nebenwirkungen Hautausschlag und schwere Hautreaktionen aus klinischen Studien der Phase 2 und 3
- Inzidenz von Hautausschlag und schweren Hautreaktionen
- Einteilung und Behandlung von Hautausschlag und schweren Hautreaktionen, insbesondere im Hinblick auf Kriterien zur Weiterbehandlung mit oder Abbruch von Telaprevir und den anderen Behandlungskomponenten
- Bilder von Hautausschlägen entsprechend der verschiedenen Schweregrade

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (1-Flaschen-Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCIVO 375 mg Filmtabletten
Telaprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 375 mg Telaprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

42 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Tabletten im Ganzen schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/720/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

incivo 375 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT (1-Flaschen-Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCIVO 375 mg Filmtabletten
Telaprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 375 mg Telaprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

42 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Die Tabletten im Ganzen schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trockenmittel nicht entfernen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/720/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (4-Flaschen-Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCIVO 375 mg Filmtabletten
Telaprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 375 mg Telaprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

168 Filmtabletten (4 Flaschen mit jeweils 42 Tabletten)
Einzelverkauf der Flaschen ist unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Tabletten im Ganzen schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/720/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

incivo 375 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT (4-Flaschen-Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCIVO 375 mg Filmtabletten
Telaprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 375 mg Telaprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

42 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Die Tabletten im Ganzen schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trockenmittel nicht entfernen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/720/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Informationen für den Anwender

INCIVO 375 mg Filmtabletten Telaprevir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist INCIVO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INCIVO beachten?
3. Wie ist INCIVO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INCIVO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen.

1. Was ist INCIVO und wofür wird es angewendet?

INCIVO wirkt gegen das Virus, das eine Hepatitis-C-Infektion auslöst und wird in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet, um eine chronische Hepatitis C bei erwachsenen Patienten (im Alter von 18 bis 65 Jahren) zu behandeln. INCIVO enthält einen Wirkstoff, der Telaprevir heißt und zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die „NS3-4A-Protease-Hemmer“ genannt werden. NS3-4A-Protease-Hemmer verringern die Menge der Hepatitis-C-Viren in Ihrem Körper. Um sicher zu gehen, dass Ihre Behandlung wirkt, darf INCIVO nicht alleine, sondern muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin eingenommen werden. INCIVO kann sowohl von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nie zuvor dagegen behandelt wurden, angewendet werden als auch von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die vorher bereits mit einem Therapieschema, das Interferon enthielt, behandelt wurden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INCIVO beachten?

INCIVO darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Telaprevir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Da INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden muss, wird auf die Packungsbeilagen der Arzneimittel von Peginterferon alfa und Ribavirin für eine Auflistung ihrer Gegenanzeigen verwiesen (z. B. Vorsichtsmaßnahmen für Männer und Frauen zur Schwangerschaftsverhütung). Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie bezüglich irgendwelcher Gegenanzeigen, die in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, unsicher sind.

Nehmen Sie INCIVO nicht in Kombination mit einem der folgenden Arzneimittel ein, weil diese das Risiko von schweren Nebenwirkungen erhöhen und/oder die Wirkungsweise von INCIVO oder des anderen Arzneimittels beeinflussen können:

Arzneimittel (Wirkstoffname)	Zweck des Arzneimittels
Alfuzosin	zur Behandlung der Symptome einer vergrößerten Prostata (Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten)
Amiodaron, Bepridil, Chinidin, andere Klasse-Ia- oder -III-Antiarrhythmika	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen wie z. B. unregelmäßiger Herzschlag (Antiarrhythmika)
Astemizol, Terfenadin	zur Behandlung allergischer Symptome (Antihistaminika)
Rifampicin	zur Behandlung bestimmter Infektionen wie Tuberkulose (antimykobakterielle Substanz)
Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin	zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen (Ergotaminderivate)
Cisaprid	zur Behandlung bestimmter Magenerkrankungen (Gastrointestinale Motilitätsförderer)
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	ein pflanzliches Mittel zur Linderung von Angstzuständen
Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin	zur Senkung des Cholesterinspiegels (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer)
Pimozid	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen (Neuroleptika)
Sildenafil, Tadalafil	Sildenafil oder Tadalafil dürfen nicht zur Behandlung einer Herz-Lungen-Erkrankung namens pulmonal-arterielle Hypertonie angewendet werden. Es gibt andere Anwendungsmöglichkeiten für Sildenafil und Tadalafil. Bitte beachten Sie Abschnitt „Einnahme von INCIVO zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
Quetiapin	zur Behandlung von Schizophrenien, bipolaren Störungen und schweren Depressionen
Midazolam (zur oralen Einnahme), Triazolam (zur oralen Einnahme)	zur Unterstützung des Schlafs und/oder zur Linderung von Angstzuständen (Sedativa/Hypnotika)
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	zur Behandlung epileptischer Anfälle (Antikonvulsiva)

Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob der Wechsel auf ein anderes Arzneimittel möglich ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INCIVO einnehmen.

INCIVO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin eingenommen werden. Es ist daher sehr wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen dieser Arzneimittel ebenfalls lesen. Falls Sie weitere Fragen zu Ihren Arzneimitteln haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Beachten Sie unbedingt die folgenden Punkte und informieren Sie den Arzt, der Ihre Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) behandelt, falls einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.

- **Hautausschlag**
Patienten, die INCIVO einnehmen, können einen Hautausschlag entwickeln. Der Hautausschlag kann von Juckreiz begleitet sein. Normalerweise ist der Hautausschlag leicht bis mäßig ausgeprägt, er kann jedoch auch stark ausgeprägt und/oder lebensbedrohlich sein oder sich so entwickeln. **Sie sollten sofort Ihren Arzt informieren**, wenn ein Hautausschlag auftritt oder sich ein bestehender Hautausschlag verschlimmert. INCIVO darf nicht wieder eingenommen werden, wenn es von Ihrem Arzt abgesetzt wurde. **Lesen Sie unbedingt die Informationen zu Hautausschlag im Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.**
- **Anämie (Verminderte Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen)**
Informieren Sie Ihren Arzt, falls Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Atemnot, Benommenheit und/oder Herzrasen auftreten. Es könnte sich um Anzeichen einer Anämie handeln.
- **Herzprobleme**
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Herzschwäche, einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag, eine EKG-Veränderung namens „langes QT-Syndrom“ oder eine familiäre Vorgeschichte einer Herzerkrankung namens „angeborenes QT-Syndrom“ haben. Ihr Arzt kann eine zusätzliche Überwachung während Ihrer INCIVO-Behandlung anordnen.
- **Leberprobleme**
Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie in der Vergangenheit andere Probleme mit der Leber wie Leberversagen hatten. Anzeichen hierfür sind unter anderem gelbliche Verfärbung der Haut oder Augen (Gelbsucht), Anschwellen des Bauchs (Aszites) oder der Beine durch Flüssigkeit und Blutungen aus geschwollenen Venen (Varizen) in der Speiseröhre (Ösophagus). Ihr Arzt kann den Schweregrad Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er über die Behandlung mit INCIVO entscheidet.
- **Infektionen**
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob INCIVO für Sie geeignet ist.
- **Organtransplantation**
Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie eine Transplantation der Leber oder eines anderen Organs hatten oder haben werden, weil INCIVO in dieser Situation eventuell nicht das Richtige für Sie ist.

Blutuntersuchungen

Ihr Arzt wird vor Behandlungsbeginn und im weiteren Behandlungsverlauf regelmäßig

Blutuntersuchungen durchführen, um:

- zu sehen, wie viele Viren sich in Ihrem Blut befinden und zu ermitteln, ob Sie den Virustyp (Genotyp 1) haben, der mit INCIVO behandelt werden kann. Aufgrund dieser Testergebnisse können weitere Entscheidungen über Ihre Therapie getroffen werden. Ihr Arzt wird Ihr frühes Ansprechen auf die Therapie überwachen und ermitteln, wie viele Viren sich in Ihrem Blut befinden. Wenn Ihre Therapie nicht anspricht, kann Ihr Arzt Ihre Medikamente absetzen. Wenn Ihr Arzt INCIVO absetzt, darf es nicht wieder eingenommen werden.
- zu überprüfen, ob Sie eine Anämie haben (Abnahme Ihrer roten Blutkörperchen).
- Veränderungen von Blutbild und Blutchemie zu überprüfen. Diese Veränderungen lassen sich an den Ergebnissen der Blutuntersuchungen ablesen. Ihr Arzt wird Ihnen diese Veränderungen erklären. Beispiele sind die Anzahl der Blutkörperchen, die Schilddrüsenwerte (eine Hormondrüse in der Halsregion, die den Stoffwechsel steuert), Leber- und Nierentests.

INCIVO wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten über 65 Jahren angewendet. Falls Sie in diese Altersgruppe fallen, besprechen Sie die Einnahme von INCIVO bitte mit Ihrem Arzt.

Kinder und Jugendliche

INCIVO ist nicht zur Behandlung von Kindern oder Jugendlichen vorgesehen, da bei Patienten unter 18 Jahren keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

Einnahme von INCIVO zusammen mit anderen Arzneimitteln

INCIVO kann andere Arzneimittel beeinflussen oder INCIVO kann von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

Arzneimittel (Wirkstoffname)	Zweck des Arzneimittels:
Flecainid, Propafenon	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen wie z. B. unregelmäßigen Herzschlags (Antiarrhythmika)
Alfentanil, Fentanyl	zur Behandlung von Schmerzen (Analgetika) oder als Narkosemittel während Operationen
Digoxin, intravenöses Lidocain	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen wie z. B. abnormer Herzschlag (Antiarrhythmika)
Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin	zur Behandlung von Bakterieninfektionen (antibakterielle Substanzen)
Warfarin, Dabigatran	zur Verhinderung von Blutgerinnseln (Antikoagulantien)
Escitalopram, Trazodon	zur Behandlung von Störungen des Gemütszustandes (Antidepressiva)
Metformin	zur Behandlung von Diabetes (Antidiabetika)
Domperidon	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (Antiemetika)
Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol	zur Behandlung von Pilzinfektionen (Antimykotika)
Colchicin	zur Behandlung der entzündlichen Arthritis (Anti-Gicht-Mittel)
Rifabutin	zur Behandlung von bestimmten Infektionen (antimykobakterielle Substanz)
Alprazolam, Midazolam zur Injektion	zur Unterstützung des Schlafs und/oder zur Linderung von Angstzuständen (Benzodiazepine)
Zolpidem	zur Unterstützung des Schlafs und/oder zur Linderung von Angstzuständen (Nicht-Benzodiazepin-Sedativa)
Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil	zur Senkung des Blutdrucks (Calciumkanalblocker)
Maraviroc	zur Behandlung von HIV-Infektionen (CCR5-Antagonist)
Budesonid, inhalatives/intranasales Fluticason, Dexamethason zur Einnahme oder zur Injektion	zur Behandlung von Asthma oder von entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen (Corticosteroide)
Bosentan	zur Behandlung einer Herz-Lungen-Erkrankung namens pulmonal-arterielle Hypertonie (Endothelin-Rezeptor-Antagonist)
Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir	zur Behandlung von HIV-Infektionen (HIV-Protease-Hemmer)
Abacavir, Efavirenz, Tenofovir-Disoproxilfumarat, Zidovudin	zur Behandlung von HIV-Infektionen (Reverse-Transkriptase-Hemmer)

Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin	zur Senkung des Cholesterinspiegels (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer)
Alle Typen von hormonellen Verhütungsmitteln (z. B. „Die Pille“)	Hormonelle Verhütungsmittel
Arzneimittel auf Estrogenbasis	Hormonersatztherapie
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	zur Reduzierung Ihrer Immunabwehr (Immunsuppressiva), Arzneimittel, die bei manchen rheumatischen Erkrankungen angewendet werden oder um Probleme bei Organtransplantationen zu verhindern
Salmeterol	zur Erleichterung der Atmung (Inhalative Beta-Sympathomimetika)
Repaglinid	zur Behandlung des Typ-II-Diabetes (blutzuckersenkendes Arzneimittel)
Methadon	zur Behandlung der Opioid- (Rauschgift-) Abhängigkeit
Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil	zur Behandlung von Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Herz-Lungen-Erkrankung namens pulmonal-arterielle Hypertonie (PDE-5-Hemmer)

Einnahme von INCIVO zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

INCIVO muss immer zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme mit einer Mahlzeit ist wichtig, damit die richtigen Wirkstoffspiegel in Ihrem Körper erreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Falls Sie **schwanger** sind, dürfen Sie INCIVO nicht einnehmen. Da INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden muss und Ribavirin Ihr ungeborenes Kind schädigen kann, ist es daher von höchster Wichtigkeit, dass Sie alle notwendigen Vorkehrungen treffen, um während dieser Therapie nicht schwanger zu werden.

Wenn Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung mit INCIVO oder während der darauf folgenden Monate schwanger werden, müssen Sie umgehend Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen (siehe Abschnitt „Vorsichtsmaßnahmen für Männer und Frauen zur Schwangerschaftsverhütung“).

Falls Sie Ihr Kind **stillen**, müssen Sie vor Beginn der Einnahme von INCIVO abstillen. Es ist nicht bekannt, ob Telaprevir, der Wirkstoff in INCIVO, in die Muttermilch übergeht.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Vorsichtsmaßnahmen für Männer und Frauen zur Schwangerschaftsverhütung

Da INCIVO zusammen mit Ribavirin angewendet werden muss und Ribavirin ein ungeborenes Kind schwer schädigen kann, müssen sowohl weibliche als auch männliche Patienten **besondere Vorsichtsmaßnahmen** zur Verhütung einer Schwangerschaft ergreifen. Da jede Verhütungsmethode versagen kann, müssen Sie und Ihr Partner / Ihre Partnerin **während und nach der Therapie mit INCIVO** mindestens zwei wirksame Verhütungsmethoden gleichzeitig anwenden. Nach Beendigung der Behandlung mit INCIVO, beachten Sie bitte die Packungsbeilage von Ribavirin bezüglich der Anforderungen an eine Fortsetzung der Verhütung.

Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre männlichen Partner

Ein hormonales Verhütungsmittel (z. B. „die Pille“) ist während der Behandlung mit INCIVO möglicherweise nicht verlässlich. Daher müssen Sie und Ihr Partner während der Einnahme von INCIVO und für zwei Monate nach Ende der Einnahme von INCIVO zwei andere Verhütungsmethoden anwenden.

Für weitere Informationen müssen Sie die Packungsbeilagen von Peginterferon alfa und Ribavirin lesen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei manchen Patienten können während der Behandlung mit INCIVO Schwächeanfälle auftreten oder sie können Probleme mit dem Sehen bekommen. Fahren Sie kein Auto oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich schwach fühlen oder Probleme mit dem Sehen haben, während Sie INCIVO einnehmen. Beachten Sie auch die Packungsbeilagen von Peginterferon alfa und Ribavirin.

INCIVO enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 2,3 mg Natrium pro Tablette. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie auf Ihre Salzaufnahme achten und eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie ist INCIVO einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Hinweise zur richtigen Einnahme

Ihr Arzt wird das richtige Dosierungsschema für Sie festlegen.

Das empfohlene Dosierungsschema lautet:

- **3 Tabletten INCIVO zweimal täglich (morgens und abends) zusammen mit einer Mahlzeit.** Die Gesamtdosis beträgt 6 Tabletten pro Tag.
- oder**
- **2 Tabletten INCIVO alle 8 Stunden zusammen mit einer Mahlzeit.** Die Gesamtdosis beträgt 6 Tabletten pro Tag.

Wenn Sie beides, eine Hepatitis-C-Virusinfektion und eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus haben und Efavirenz einnehmen, beträgt die empfohlene INCIVO-Dosis **3 Tabletten alle 8 Stunden zusammen mit einer Mahlzeit.**

Sie müssen INCIVO immer mit einer Mahlzeit einnehmen, um die richtigen Spiegel des Arzneimittels in Ihrem Körper zu erreichen. Sie dürfen die Dosis von INCIVO nicht reduzieren. Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen, ohne sie vorher zu kauen, zu teilen oder aufzulösen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tabletten im Ganzen zu schlucken.

Weil die INCIVO-Behandlung immer zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin kombiniert werden muss, beachten Sie bitte die Packungsbeilagen dieser Arzneimittel für die jeweiligen Dosierungsanweisungen. Wenn Sie Hilfe benötigen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Nehmen Sie INCIVO mit Peginterferon alfa und Ribavirin 12 Wochen lang ein. Die Gesamttherapiedauer von Peginterferon alfa und Ribavirin schwankt zwischen 24 und 48 Wochen, je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und ob Sie vorbehandelt sind. Ihr Arzt wird in Woche 4 und 12 messen, wie viele Viren sich in Ihrem Blut befinden, um Ihre Behandlungsdauer zu bestimmen. Die empfohlene Behandlungsdauer für Patienten, die ein Lebertransplantat erhalten haben, beträgt insgesamt 48 Wochen. Bitte besprechen Sie die Ergebnisse mit Ihrem Arzt und befolgen Sie die empfohlene Behandlungsdauer.

Wenn Ihr Arzt INCIVO wegen Nebenwirkungen, oder weil Ihre Behandlung nicht anspricht, absetzt, darf nicht wieder mit der Einnahme von INCIVO begonnen werden.

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses



Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:

- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von INCIVO eingenommen haben, als Sie sollten

Fragen Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Im Fall einer Überdosierung können bei Ihnen Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, verminderter Appetit, anomaler Geschmack und Erbrechen auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von INCIVO vergessen haben

Wenn Sie INCIVO zweimal täglich (morgens und abends) einnehmen

Wenn Sie die vergessene Einnahme **innerhalb von 6 Stunden** bemerken, müssen Sie sofort zwei Tabletten einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer mit einer Mahlzeit ein. Wenn Sie die vergessene Einnahme **nach mehr als 6 Stunden** bemerken, lassen Sie die Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie üblich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie INCIVO alle 8 Stunden einnehmen

Wenn Sie die vergessene Einnahme **innerhalb von 4 Stunden** bemerken, müssen Sie sofort zwei Tabletten einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer mit einer Mahlzeit ein. Wenn Sie die vergessene Einnahme **nach mehr als 4 Stunden** bemerken, lassen Sie die Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie üblich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von INCIVO abbrechen

Soweit Ihr Arzt einen Behandlungsabbruch nicht anordnet, nehmen Sie INCIVO wie empfohlen ein, um sicherzustellen, dass Ihr Arzneimittel dauerhaft gegen das Virus wirkt. Wenn Ihr Arzt INCIVO absetzt, darf nicht wieder mit der Einnahme begonnen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Hautauschlag

Patienten, die INCIVO einnehmen, bekommen häufig einen juckenden Hautausschlag. Normalerweise ist der Hautausschlag leicht bis mäßig ausgeprägt, er kann jedoch auch stark ausgeprägt und/oder lebensbedrohlich sein oder sich dahin entwickeln. Selten können Patienten andere Symptome zusammen mit dem Hautausschlag haben, die ein Zeichen einer schweren Hautreaktion sein können.

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen.

Sprechen Sie auch unverzüglich mit Ihrem Arzt:

- Wenn sich Ihr Ausschlag verschlimmert ODER
- Wenn sich bei Ihnen andere Symptome mit dem Ausschlag entwickeln, wie:
 - Fieber
 - Müdigkeit
 - Gesichtsschwellung
 - Lymphknotenschwellung ODER

- Wenn Sie einen ausgedehnten Hautausschlag mit sich ablösender Haut, eventuell begleitet von Fieber, grippeähnlichen Symptomen und schmerzhafter Blasenbildung der Haut und der Mundschleimhaut, der Augen und/oder der Genitalien haben.

Ihr Arzt sollte den Ausschlag beurteilen, um über die Behandlung zu entscheiden. Ihr Arzt kann Ihre Behandlung abbrechen. Wenn Ihr Arzt INCIVO absetzt, darf zu einem späteren Zeitpunkt nicht wieder mit der Einnahme von INCIVO begonnen werden.

Sprechen Sie ebenfalls unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome entwickeln:

- Müdigkeit, Schwäche, Atemnot, Benommenheit und/oder Herzrasen. Es könnte sich um Anzeichen einer Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen) handeln;
- Schwächeanfälle;
- Schmerzhaftes Entzündung der Gelenke, am häufigsten im Fuß (Gicht);
- Probleme mit Ihrem Augenlicht;
- Blutungen aus dem Darmausgang;
- Gesichtsschwellung.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit INCIVO in Zusammenhang stehen, sind unten aufgeführt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten):

- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie);
- Übelkeit, Durchfall, Erbrechen;
- geschwollene Venen im Enddarm oder Darmausgang (Hämorrhoiden), Schmerzen im Darmausgang oder Enddarm;
- Hautausschlag und Jucken der Haut.

Häufige Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten):

- Pilzinfektionen im Mund;
- niedrige Anzahl der Blutplättchen, Abnahme der Lymphozyten (eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen), Verminderung der Schilddrüsenfunktion, Ansteigen der Harnsäure in Ihrem Blut, Abnahme des Kaliums in Ihrem Blut, Anstieg des Bilirubins in Ihrem Blut;
- Geschmacksveränderungen;
- Schwächeanfälle;
- Juckreiz im Bereich des Darmausgangs, Blutungen im Bereich des Darmausgangs oder Enddarms, kleine Schminthautrisse im Bereich des Darmausgangs, die zu Schmerzen und/oder Blutungen beim Stuhlgang führen können;
- gerötete, aufgesprungene, trockene, schuppige Haut (Ekzem), Ausschlag mit geröteter, aufgesprungener, trockener, schuppiger Haut (exfoliativer Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung, Schwellung der Arme und/oder Beine (Ödem);
- abnormer Geschmack des Arzneimittels.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Anstieg des Kreatinins im Blut;
- Schmerzhaftes Entzündung der Gelenke, am häufigsten im Fuß (Gicht);
- Schädigung des Augenhintergrundes (Netzhaut);
- Entzündungen des Darmausgangs und des Enddarms;
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- schwerer Hautausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Gesichts- oder Lymphknotenschwellung, Anstieg der eosinophilen Granulozyten (einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen) und Auswirkungen auf Leber, Nieren oder Lunge (eine Reaktion, die DRESS genannt wird) begleitet sein kann;
- Nesselsucht (Urtikaria)

- Dehydrierung (Austrocknung). Anzeichen und Symptome einer Dehydrierung schließen verstärkten Durst, Mundtrockenheit, verminderte Häufigkeit des Urinierens oder verminderte Urinmenge und dunkel gefärbten Urin ein. Es ist wichtig, sich während der Kombinationsbehandlung mit INCIVO ausreichend mit Flüssigkeit zu versorgen.

Seltene Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 von 1.000 Behandelten):

- ausgedehnter schwerer Hautausschlag mit sich ablösender Haut, eventuell begleitet von Fieber, grippeähnlichen Symptomen und Blasenbildung der Mundschleimhaut, der Augen und/oder der Genitalien (Stevens-Johnson Syndrom).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Siehe auch die Packungsbeilagen von Peginterferon alfa und Ribavirin für Nebenwirkungen, die mit diesen Arzneimitteln berichtet wurden.

5. Wie ist INCIVO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

INCIVO soll in der Originalflasche gelagert werden. Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Jede Flasche enthält einen oder zwei Beutel mit einem Trockenmittel, um die Tabletten trocken zu halten. Entfernen Sie dieses Trockenmittel nicht aus der Flasche. Nehmen Sie das Trockenmittel nicht ein.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was INCIVO enthält

Der Wirkstoff ist Telaprevir. Jede INCIVO-Tablette enthält 375 mg Telaprevir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat, Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei), mikrokristalline Cellulose, hochdispertes Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Croscarmellose-Natrium, Natriumstearylfumarat

Tablettenfilm

Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172)

Wie INCIVO aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtablette ist gelb, kapselförmig, etwa 20 mm lang und auf einer Seite mit „T375“ beschriftet.

INCIVO ist in Packungen mit einer Flasche oder 4 Flaschen pro Karton erhältlich. Jede Flasche enthält einen oder zwei Beutel, um die Tabletten trocken zu halten (Trockenmittel).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7900

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat/JJJJ}

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen