

Podskupina	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B genotip		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Fibroza jetre na početku ispitivanja		
Bez fibroze ili minimalna fibroza	80% (138/172)	79% (140/177)
Portalna fibroza	79% (75/95)	80% (68/85)
Premoštavajuća fibroza	67% (32/48)	64% (38/59)
Ciroza	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg dva puta na dan tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedana;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg svakih 8 sati tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedana

Ispitivanje 108 (ADVANCE)

Ispitivanje 108 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje, faze III, na usporednim skupinama provedeno u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. INCIVO se davao tijekom prvih 8 tjedana liječenja (režim T8/PR) ili prvih 12 tjedana liječenja (režim T12/PR) u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom koji su se davali 24 ili 48 tjedana. Bolesnici s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu primali su peginterferon alfa-2a i ribavirin 24 tjedna, a bolesnici s mjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu liječeni su peginterferonom alfa-2a i ribavirinom 48 tjedana. Kontrolni režim (Pbo/PR) liječenja imao je fiksno trajanje od 48 tjedana, uz placebo koji je odgovarao telapreviru tijekom prvih 12 tjedana i peginterferon alfa-2a i ribavirin tijekom 48 tjedana.

Medijan dobi 1088 uključena bolesnika bio je 59 godina (raspon: 18 do 69 godina); 58% bolesnika bili su muškarci; 23% imalo je indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m²; 9% bili su crne rase; 11% bili su hispano ili latino porijekla; 77% imalo je početnu koncentraciju HCV RNK $\geq 800\,000$ IU/ml; 15% imalo je premoštavajuću fibrozu; 6% imalo je cirozu; 59% imalo je HCV genotip 1a; a 40% imalo je HCV genotip 1b.

Stopa SVR u skupini T8/PR bila je 72% (261/364) ($P < 0,0001$ u usporedbi sa skupinom Pbo/PR48). Tablica 7 pokazuje stope odgovora u preporučenim skupinama T12/PR i Pbo/PR48.

Ishod liječenja	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
SVR ^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
Nemjerljiv HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR u bolesnika koji su dosegli eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Nisu dosegli eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR u bolesnika koji nisu dosegli eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
HCV RNK < 25 IU/ml na kraju liječenja	82% (299/363)	62% (225/361)
Relaps	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedana;

Pbo/PR: placebo tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana

^a $P < 0,0001$; T12/PR u usporedbi s Pbo/PR48. Razlika u postotku SVR-a (95%-tni interval pouzdanosti) između skupina T12/PR i Pbo/PR iznosila je 33 (26, 39).

^b 95%-tni interval pouzdanosti

Stope SVR bile su više (apsolutna razlika od najmanje 28%) u skupini T12/PR nego u skupini Pbo/PR48 u svim podskupinama bolesnika podijeljenih prema spolu, dobi, rasi, etničkoj pripadnosti, indeksu tjelesne mase, podtipu HCV genotipa, početnoj koncentraciji HCV RNK (< 800 000, ≥ 800 000 IU/ml) i opsegu fibroze jetre. Tablica 8 pokazuje stope SVR prema podskupinama bolesnika.

Podskupina	T12/PR	Pbo/PR
Muškarci	78% (166/214)	46% (97/211)
45 do ≤ 65 godina starosti	73% (157/214)	39% (85/216)
Ispitanici crne rase	62% (16/26)	29% (8/28)
Hispano-latino porijeklo	77% (27/35)	39% (15/38)
Indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Početni HCV RNK ≥ 800 000 IU/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV genotip 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotip 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibroza jetre na početku ispitivanja		
Bez fibroze, minimalna fibroza ili portalna fibroza	82% (237/290)	49% (140/288)
Premoštavajuća fibroza	63% (33/52)	35% (18/52)
Ciroza	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedana;

Pbo/PR: placebo tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana

Ispitivanje 111 (ILLUMINATE)

Ispitivanje 111 bilo je randomizirano ispitivanje, faze III, otvoreno, tipa provedeno u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da su se uspoređivale stope SVR u bolesnika s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjereno) u 4. i 12. tjednu liječenih INCIVOM tijekom 12 tjedana, u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom koji su se davali 24 tjedana (režim T12/PR24) ili 48 tjedana (režim T12/PR48). Bolesnici s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjereno) u 4. i 12. tjednu bili su randomizirani u 20. tjednu u skupine koje su liječene peginterferonom alfa-2a i ribavirinom ili 24 ili 48 tjedana. Primarna procjena bila je ocjena neinferiornosti, uz marginu od -10,5% 24-tjednog režima u odnosu na 48-tjedni režim u bolesnika s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjereno) u 4. i 12. tjednu.

Medijan dobi 540 uključenih bolesnika bio je 51 godina (raspon: 19 do 70 godina); 60% bolesnika bili su muškarci; 32% je imalo indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m²; 14% bili su crnci; 10% bili su hispano ili latino porijekla; 82% imalo je početnu koncentraciju HCV RNK > 800 000 IU/ml; 16% je imalo premoštavajuću fibrozu; 11% imalo je cirozu; 72% imalo je HCV genotip 1a; a 27% je imalo HCV genotip 1b.

Nemjerljiv HCV RNK (cilj nije izmjereno) u 4. i 12. tjednu imalo je ukupno 352 (65%) bolesnika. Tablica 9 pokazuje stope odgovora. U bolesnika u kojih se HCV RNK (cilj nije izmjereno) nije mogao otkriti u 4. i 12. tjednu nije bilo dodatne koristi od produljenja liječenja peginterferonom alfa-2a i ribavirinom do 48 tjedana (razlika u stopama SVR od 2%; 95%-tni interval pouzdanosti: -4%, 8%).

Ishod liječenja	Bolesnici s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjereno) u 4. i 12. tjednu		T12/PR Svi bolesnici ^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
HCV RNK < 25 IU/ml na kraju liječenja	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Relaps	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO tijekom 12 tjedana uz peginterferon alfa-2a i ribavirin tijekom 24 tjedna;

T12/PR48: INCIVO tijekom 12 tjedana uz peginterferon alfa-2a i ribavirin tijekom 48 tjedana

^a "Svi bolesnici" uključuje 322 bolesnika s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu i 218 drugih bolesnika liječenih u ispitivanju (118 koji nisu imali nemjerljiv HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu i 100 koji su prekinuli ispitivanje prije 20. tjedna, kad se provodila randomizacija).

^b 95%-tni interval pouzdanosti

Stopa SVR u bolesnika crnačke rase bio je 62% (45/73). Tablica 10 pokazuje stope SVR prema opsegu fibroze jetre na početku ispitivanja.

Podskupina	Bolesnici s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu		T12/PR Svi bolesnici ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Bez fibroze, minimalna fibroza ili portalna fibroza	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Premoštavajuća fibroza	95% (19/20)	86% (18/21)	71% (45/88)
Ciroza	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO tijekom 12 tjedana uz peginterferon alfa-2a i ribavirin tijekom 24 tjedna;

T12/PR48: INCIVO tijekom 12 tjedana uz peginterferon alfa-2a i ribavirin tijekom 48 tjedana

^a Svi bolesnici uključuje 322 bolesnika s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu i 218 drugih bolesnika liječenih u ispitivanju (118 koji nisu imali nemjerljiv HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu i 100 koji su prekinuli ispitivanje prije 20. tjedna, kad se provodila randomizacija)

Djelotvornost u prethodno liječenih odraslih bolesnika

Ispitivanje C216 (REALIZE)

Ispitivanje C216 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje, faze III, provedeno u bolesnika koji nisu postigli SVR uz prethodno liječenje peginterferonom alfa-2a i ribavirinom ili peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Ispitivanje je uključilo bolesnike s prethodnim relapsom (bolesnici s nemjerljivim HCV RNK na kraju liječenja režimom temeljenim na pegiliranom interferonu, ali mjerljivim HCV RNK u 24-tjednom praćenju nakon liječenja) i bolesnike u kojih je prethodno izostao odgovor (bolesnici u kojih se HCV RNK mogao otkriti tijekom ili na kraju prethodnog liječenja u trajanju od najmanje 12 tjedana). Populacija bolesnika u kojih je izostao odgovor sastojala se od dvije podskupine: bolesnici s prethodnim djelomičnim odgovorom (sniženje HCV RNK veće ili jednako $2 \log_{10}$ u 12. tjednu, ali nije se postigla nemjerljivost HCV RNK na kraju liječenja peginterferonom i ribavirinom) i bolesnici s potpunim izostankom odgovora (sniženje HCV RNK manje od $2 \log_{10}$ u 12. tjednu prethodnog liječenja peginterferonom i ribavirinom).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:2:1 u jednu od tri terapijske skupine: istodobni početak (T12/PR48): INCIVO od 1. tjedna do 12. tjedna; odgođeni početak (T12(DS)/PR48): INCIVO od 5. tjedna do 16. tjedna; Pbo/PR48: placebo do 16. tjedna. U svim terapijskim skupinama liječenje peginterferonom alfa-2a i ribavirinom trajalo je 48 tjedana.

Medijana doba 662 uključena bolesnika bila je 51 godina (raspon: 21 do 70 godina); 70% bolesnika bili su muškarci; 26% imalo je indeks tjelesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% bili su crne rase; 11% bili su hispano ili latinsko-amerikela; 89% imalo je početnu koncentraciju HCV RNK $> 800\,000 \text{ IU/ml}$; 22% imalo je premoštavajuću fibrozu; 26% imalo je cirozu; 54% imalo je HCV genotip 1a; a 46% imalo je HCV genotip 1b.

U skupini T12(DS)/PR, stope SVR iznosile su 88% (124/141) u bolesnika s prethodnim relapsom, 56% (27/48) u bolesnika s prethodno djelomičnim odgovorom i 33% (25/75) u bolesnika s prethodno potpunim izostankom odgovora. Tablica 11 pokazuje stope odgovora u skupini s preporučenim istodobnim početkom liječenja (T12/PR48) i u skupini Pbo/PR48.

Tablica 11: Stope odgovora: Ispitivanje C216		
Ishod liječenja	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Bolesnici s prethodnim relapsom ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Bolesnici s prethodnim djelomičnim odgovorom ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Bolesnici s potpunim izostankom odgovora ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV RNK < 25 IU/ml na kraju liječenja		
Bolesnici s prethodnim relapsom	87% (126/145)	63% (43/68)
Bolesnici s prethodno djelomičnim odgovorom	73% (36/49)	15% (4/27)
Bolesnici s potpunim izostankom odgovora	39% (28/72)	11% (4/37)
Relaps		
Bolesnici s prethodnim relapsom	3% (4/126)	2% (2/73)
Bolesnici s prethodno djelomičnim odgovorom	17% (6/36)	0% (0/4)
Bolesnici s potpunim izostankom odgovora	21% (6/28)	5% (2/4)

T12/PR48: INCIVO tijekom 12 tjedana nakon čega je slijedio placebo tijekom 4 tjedana, u kombinaciji peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana;

Pbo/PR48: placebo tijekom 16 tjedana u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana

^a $P < 0,001$, T12/PR u usporedbi s Pbo/PR48. Razlika u postotcima trajnog virološkog odgovora (95%-tni interval pouzdanosti) između skupina T12/PR i Pbo/PR iznosila je 63 (51, 74) za bolesnike s prethodnim relapsom, 46 (27, 66) za bolesnika s prethodno djelomičnim odgovorom i 26 (13, 39) za bolesnike bez prethodnog odgovora.

^b 95%-tni interval pouzdanosti

Za sve populacije u ispitivanju (bolesnici s prethodnim relapsom, bolesnici s prethodno djelomičnim odgovorom i bolesnici s prethodnim potpunim izostankom odgovora), stope SVR bile su više u skupini T12/PR nego u skupini Pbo/PR48 u svim podskupinama prema spolu, dobi, rasi, etničkoj pripadnosti, indeksu tjelesne mase, podtipu HCV genotipa, početnoj koncentraciji HCV RNK i opsegu fibroze jetre. Tablica 12 pokazuje stope SVR prema opsegu fibroze jetre.

Tablica 12: Stope SVR-a prema opsegu fibroze jetre na početku ispitivanja: Ispitivanje C216		
Opseg jetrene fibroze	T12/PR	Pbo/PR48
Bolesnici s prethodnim relapsom		
Bez fibroze ili s minimalnom fibrozom ili portalnom fibrozom	84% (68/81)	32% (12/38)
Premašavajuća fibroza	86% (31/36)	13% (2/15)
Ciroza	82% (23/28)	7% (1/15)
Bolesnici s prethodno djelomičnim odgovorom		
Bez fibroze ili s minimalnom fibrozom ili portalnom fibrozom	79% (19/24)	18% (3/17)
Premašavajuća fibroza	71% (5/7)	0 (0/5)
Ciroza	33% (6/18)	20% (1/5)
Bolesnici s potpunim izostankom odgovora		
Bez fibroze ili s minimalnom fibrozom ili portalnom fibrozom	31% (9/29)	6% (1/18)
Premašavajuća fibroza	47% (8/17)	0 (0/9)
Ciroza	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO tijekom 12 tjedana nakon čega je slijedio placebo tijekom 4 tjedna, u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana;

Pbo/PR48: placebo tijekom 16 tjedana u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana

Tablica 13 pokazuje stope SVR prema odgovoru nakon 4 tjedna (smanjenje HCV RNK < 1 log₁₀ ili ≥ 1 log₁₀) u bolesnika s prethodno djelomičnim odgovorom i bolesnika s prethodnim potpunim izostankom odgovora u skupini T12(DS)/PR.

Tablica 13: Stope SVR-a prema odgovoru u 4. tjednu (smanjenje < 1 log₁₀ ili ≥ 1 log₁₀) u skupini T12(DS)/PR48: Ispitivanje C216		
Prethodni terapijski odgovor	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	Sniženje HCV RNK < 1 log ₁₀ u 4. tjednu	Sniženje HCV RNK ≥ 1 log ₁₀ u 4. tjednu
Bolesnici s prethodno djelomičnim odgovorom	56% (10/18)	63% (17/27)
Bolesnici s prethodnim potpunim izostankom odgovora	15% (6/41)	54% (15/28)

^a Uključuje samo bolesnike za koje su bili dostupni podaci o HCV RNK u 4. tjednu

Ispitivanje 106 i Ispitivanje 107

Ispitivanje 106 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u fazi II, koje je uključilo bolesnike u kojih je prethodno liječenje peginterferonom alfa-2a i ribavirinom ili peginterferonom alfa-2b i ribavirinom bilo neuspješno. U bolesnika s prethodnim relapsom u terapijskoj skupini T12/PR24 u kojih je HCV RNK bio nemjerljiv (cilj nije izmjereno) u 4. i 12. tjednu liječenja, stopa SVR iznosila je 89% (25/28), a stopa relapsa 7%.

Ispitivanje 107 bilo je prijelazno (engl. *rollover*) ispitivanje otvorenog tipa u bolesnika koji su bili liječeni kao kontrolna skupina (placebo, peginterferon alfa-2a i ribavirin) u fazi II ispitivanja telaprevira i koji nisu postigli SVR u fazi II ispitivanja. Među bolesnicima s prethodnim relapsom u terapijskoj skupini T12/PR24 u kojih je HCV RNK bio nemjerljiv (cilj nije izmjereno) u 4. i 12. tjednu liječenja, stopa SVR iznosila je 100% (24/24).

Primjena peginterferona alfa 2a ili 2b

U fazi II randomiziranog ispitivanja otvorenog tipa C208 ispitivale su se dvije vrste peginterferona alfa (2a i 2b) u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni.

Svi su bolesnici primali INCIVO u kombinaciji s standardnom terapijom peginterferonom alfa/ribavirinom tijekom 12 tjedana. Bolesnici su bili randomizirani u 1 od 4 terapijske skupine:

- INCIVO 750 mg svakih 8 sati s peginterferonom alfa-2a u dozi od 180 µg na tjedan i ribavirinom u dozi od 1000 ili 1200 mg na dan
- INCIVO 750 mg svakih 8 sati s peginterferonom alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg na tjedan i ribavirinom u dozi od 800 ili 1200 mg na dan
- INCIVO 1125 mg svakih 12 sati s peginterferonom alfa-2a u dozi od 180 µg na tjedan i ribavirinom u dozi od 1000 ili 1200 mg na dan
- INCIVO 1125 mg svakih 12 sati s peginterferonom alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg na tjedan i ribavirinom u dozi od 800 ili 1200 mg na dan

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b i ribavirin primjenjivali su se u skladu s njihovim odgovarajućim Sažetkom opisa svojstava lijeka. U 12. tjednu završila je primjena INCIVA i bolesnici su nastavili uzimati samo standardnu terapiju. U skupini koja se sastojala od svih bolesnika koji su primali peginterferon alfa-2a, 73,8% (59/80) bolesnika zadovoljilo je kriterije (nemjerljiv HCV RNK (cilj nije izmjereno) u 4. tjednu, pa do 20. tjedna) za skraćeno trajanje liječenja peginterferonom/ribavirinom od 24 tjedna nasuprot 61,7% (50/81) bolesnika u skupini koja se sastojala od svih bolesnika koji su primali peginterferon alfa-2b.

Tablica 14: Objedinjene stope odgovora: Ispitivanje C208		
Ishod liječenja	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
	SVR ^a	83,8 (67/80)
Virusni proboj	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Relaps	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO tijekom 12 tjedana u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedana

T12/P(2b)R48: INCIVO tijekom 12 tjedana u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedana

^a 95%-tni interval pouzdanosti razlike bio je (-10,8, 12,1)

^b Nazivnik je bio broj bolesnika s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) na kraju liječenja

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

Ispitivanje 112 (EXTEND)

Ispitivanje u trajanju od 3 godine temeljeno na praćenju bolesnika koji su postigli trajni virološki odgovor uz terapijski režim s INCIVOM pokazalo je da je > 99% (122/123) bolesnika održalo svoj status trajnog virološkog odgovora tijekom dostupnog razdoblja praćenja (medijan trajanja: 22 mjeseca).

Djelotvornost u odraslih s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom

Ispitivanje 110

Ispitivanje 110 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, faze III, a provedeno je u bolesnika s kroničnom istodobnom infekcijom HCV/HIV genotipa 1, kojima hepatitis C prethodno nije bio liječen. Bolesnici ili jesu ili nisu bili na antiretrovirusnom liječenju (CD4 broj ≥ 500 stanica/mm³), ili su HIV imali pod kontrolom (HIV RNK < 50 kopija/ml, CD4 broj ≥ 300 stanica/mm³) liječen efavirenzom ili atazanavirom/ritonavirovom u kombinaciji s tenofovir dizoproksil fumaratom i emtricitabinom ili lamivudinom. Bolesnici su bili randomizirani na 12 tjedana INCIVA (750 mg svakih 8 sati, ako se uzimao u kombinaciji s atazanavirom/ritonavirovom, tenofovir dizoproksil fumaratom i emtricitabinom ili lamivudinom ili 1125 mg svakih 8 sati, ako se uzimao u kombinaciji efavirenzom, tenofovir dizoproksil fumaratom i emtricitabinom) ili na placebo. Svi su bolesnici primili peginterferon alfa-2a i ribavirin 48 tjedana. Pedeset i pet od 60 bolesnika primalo je ribavirin stalne doze od 800 mg/na dan, a preostalih 5 bolesnika primalo je dozu ribavirina ovisno o tjelesnoj težini. U skupini T12/PR48, 3 (8%) bolesnika na početku ispitivanja je imalo premoštavajuću fibrozu, a 2 (5%) bolesnika imalo je cirozu. U skupini Pbo/PR, 2 (9%) bolesnika na početku ispitivanja je imalo premoštavajuću fibrozu, a nijedan bolesnik na početku nije imao cirozu. Tablica 15 prikazuje stope odgovora za skupine T12/PR48 i Pbo/PR48. Stopa odgovora u skupini Pbo/PR bila je viša nego kod one koja je započela u ostalim kliničkim ispitivanjima dvostrukog liječenja peginterferonom (povijesne stope SVR < 36%).

Ishod liječenja	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Ukupna SVR12 stopa ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Bolesnici na režimu koji se temelji na efavirensu	69% (11/16)	50% (4/8)
Bolesnici na režimu koji se temelji na atazanavirom/ritonaviru	80% (12/15)	50% (4/8)
Bolesnici koji ne primaju antiretrovirusno liječenje	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana; Pbo/PR: placebo tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 48 tjedana

HCV RNK < 25 IU/ml u 12. tjednu praćenja

Ispitivanje HPC3008

Ispitivanje HPC3008 bilo je otvoreno ispitivanje Faze 3b provedeno u HCV genotipa 1/HIV-1 koinficiranih bolesnika, kojima hepatitis C prethodno nije bio liječen ili koji nisu dostigli SVR u prethodnom liječenju uz peginterferon alfa (2a ili 2b) i ribavirin (uključujući one s prethodnim relapsom, one koji su prethodno djelomično odgovorili i one koji prethodno nisu odgovorili). Na probiru, zahtjev za bolesnike je bio HIV-1 RNK < 50 kopija/ml i broj CD4 > 300 stanica/mm³. Bolesnici su primili dozu od 750 mg INCIVA svakih 8 sati, osim bolesnika na režimu temeljenom na efavirensu koji su primili dozu od 1125 mg INCIVA svakih 8 sati. Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni ili oni koji su prethodno doživjeli relaps te su bez ciroze jetre i postigli su produženi brzi virološki odgovor (eRVR, engl. extended rapid virologic response), liječeni su INCIVOM plus

peginterferon alfa-2a i ribavirin tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo liječenje u trajanju od 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom (ukupno trajanje liječenja od 24 tjedna). Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni i oni s prethodnim relapsom koji nisu postigli eRVR, oni koji su prethodno djelomično odgovorili, oni koji prethodno uopće nisu odgovorili i svi bolesnici s cirozom, liječeni su INCIVOM plus peginterferon alfa-2a i ribavirin tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo liječenje u trajanju od 36 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom (ukupno trajanje liječenja od 48 tjedana). Svi bolesnici su primili fiksnu dozu ribavirina od 800 mg/dan. Režim antiretrovirusnog liječenja uključio je efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirin ili darunavir/ritonavir u kombinaciji s tenofovirom ili abakavirom te lamivudinom ili emtricitabinom.

Primarni cilj ispitivanja bila je procjena antivirusne djelotvornosti INCIVA, peginterferona alfa-2a i ribavirina u bolesnika koinficiranih HCV/HIV-1 infekcijom, mjereno prema SVR12.

Medijan dobi za 162 uključena bolesnika bio je 46 godina (raspon: 20 do 67 godina); 78,4% bolesnika bili su muškarci; 6,8% imalo je indeks tjelesna mase ≥ 30 kg/m²; 4,3% bili su crne rase; 1,3% je bilo azijskog porijekla; 87,0% imalo je početne razine HCV RNK ≥ 800 000 IU/ml; 17,3% imalo je premoštavajuću fibrozu; 13,0% imalo je cirozu; 65,6% imalo je HCV genotip 1a; 33,8% imalo je HCV genotip 1b; 39,5% (n = 64) prethodno nije primilo liječenje za HCV; 17,9% (n = 29) imalo je prethodno relaps; 11,1% (n = 18) je prethodno djelomično odgovorilo; 31,5% (n = 51) prethodno nije odgovorilo. Medijan (raspon) broja CD4 stanica na početku bio je 651 (277 do 1555 stanica/mm³).

Tablica 16 prikazuje stope odgovora u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i u prethodno liječenih bolesnika prema podskupinama (prethodno neliječeni, s prethodnim relapsom i bez prethodnog odgovora).

Tablica 16: Ishod liječenja u odraslim bolesnika s HCV infekcijom genotipom 1 i istodobnom infekcijom HIVom-1 u Ispitivanju HPC3008			
Ishod liječenja	Prethodno neliječeni bolesnici N = 64 % (n/N)	Bolesnici s iskustvom u liječenju prema podskupini	
		S prethodnim relapsom N = 29 % (n/N)	Bez prethodnog odgovora^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Nedetektabilna HCV RNK (cilj nije otkriven) u 4. i 12. tjednu	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR u bolesnika s nedetektabilnom HCV RNK (cilj nije otkriven) u 4. i 12. tjednu	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR u bolesnika koji nisu imali nedetektabilnu HCV RNK (cilj nije otkriven) u 4. i 12. tjednu	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Stope SVR za bolesnike sa ili bez ciroze			
Bolesnici bez ciroze	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Bolesnici s cirozom	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Ishod za bolesnike bez SVR12			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Relaps ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Ostalo ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

- ^a Bez prethodnog odgovora uključuju one koji su prethodno djelomično odgovorili i one koji prethodno nisu uopće odgovorili.
- ^b Virološki neuspjeh tijekom liječenja bio je definiran kao dostizanje viroloških pravila za prekid i/ili doživljavanje virološkog proboja.
- ^c Relaps je bio definiran kao HCV RNK ≥ 25 IU/ml tijekom razdoblja praćenja nakon prethodne HCV RNK < 25 IU/ml na planiranom kraju liječenja i nepostizanje SVR12.
- ^d Ostalo uključuje bolesnike s detektabilnom HCV RNK na njihovom stvarnom kraju liječenja, ali koji nisu imali virusni proboj, te bolesnike bez procijenjene HCV RNK tijekom planiranog praćenja.

Primatelji transplantirane jetre

Ispitivanje HPC3006 bilo je otvoreno ispitivanje faze 3b, u bolesnika s kroničnom infekcijom HCV genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni i u prethodno liječenih bolesnika kojima je prvi put transplantirana jetra, te su bili na stabilnom režimu liječenja s imunosupresivima takrolimusom ili ciklosporinom A. Niti jedan bolesnik nije imao cirozu transplantirane jetre. Bolesnici su primili INCIVO u dozi od 750 mg svakih 8 sati. Svi bolesnici započeli su s dozom od 600 mg/dan ribavirina i 180 µg/tjedan peginterferona alfa-2a. Svi bolesnici su primili 12 tjedana liječenja INCIVOM i peginterferonom alfa-2a i ribavirinom nakon čega je slijedilo 36 tjedana liječenja s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom (ukupno trajanje liječenja 48 tjedana).

Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti antivirusnu djelotvornost INCIVA, peginterferona alfa-2a, i ribavirina kod primatelja transplantirane jetre s HCV infekcijom, mjerenu prema SVR12.

74 bolesnika uključenih u ispitivanje imalo je medijan dobi 56 godina (raspon: 43 do 68 godina); 91,9% bolesnika bili su muškarci; 24,3% imalo je indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m²; 1,4% bili su crne rase; 95,9% imalo je početne vrijednosti HCV RNK ≥ 800 IU/ml; 10,8% imalo je premoštavajuću fibrozu; nitko nije imao cirozu; 38,9% imalo je HCV genotip 1a; 58,5% imalo je HCV genotip 1b; 2,8% imalo je HCV genotip 1d; 21,6% imalo je IL28B genotip CC; 54,1% imalo je IL28B genotip CT; 24,3% imalo je IL28B genotip TT; 28,4% (n = 21) nije bilo prethodno liječeno za HCV infekciju; 71,6% (n = 53) bilo je prethodno liječeno [14,3% (n = 11) bili su bolesnici s prethodnim relapsom; 40,5% (n = 30) nisu prethodno odgovorili na liječenje; 16,2% (n = 12) nisu mogli biti klasificirani]; medijan vremena od transplantacije jetre bio je 2,5 godine (raspon: 0,6 do 9,5 godina); 67,6% (n = 50) primalo je takrolimus; 32,4% (n = 24) primalo je ciklosporin A.

Tablica 17 pokazuje stopu ukupnog odgovora bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i prethodno liječenih bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om genotipa 1 s transplantiranom jetrom i prema podskupinama (bolesnici koji primaju takrolimus ili ciklosporin A).

Tablica 17: Ishod liječenja kod bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 s transplantiranom jetrom (Ispitivanje HPC3006)			
Ishod liječenja	Bolesnici koji su primali takrolimus N = 50 % (n/N)	Bolesnici koji su primali ciklosporin A N = 24 % (n/N)	Svi bolesnici N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Ishod za bolesnike bez SVR12			
Svi bolesnici			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Relaps ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Ostalo ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

- ^a Virološki neuspjeh tijekom liječenja bio je definiran kao dostizanje virološkog pravila za prekid ili doživljavanje virološkog proboja. Napomena, virološka pravila za prekid uzeta u obzir u ovoj analizi ishoda liječenja, su stvarna pravila za prekid, tj. ona izvedena iz podataka dispozicije i izloženosti, što je suprotno od matematičkih pravila za prekid, npr. izvedenih iz HCV RNK podataka.
- ^b Relaps je bio definiran kao prisutnost mjerljivog HCV RNK u plazmi od planiranog kraja liječenja nadalje nakon prethodnog HCV RNK < 25 IU/ml na planiranom kraju HCV liječenja, te nepostizanje SVR12. Nazivnik je broj bolesnika s HCV RNK < 25 IU/ml na planiranom kraju liječenja ili nedostatak HCV RNK procjene na planiranom kraju liječenja i HCV RNK < 25 IU/ml tijekom praćenja od planiranog kraja liječenja nadalje.
- ^c Ostalo uključuje bolesnike s mjerljivom HCV RNK na njihovom stvarnom kraju liječenja, ali koji nisu zadovoljili definiciju virološkog neuspjeha tijekom liječenja, te bolesnike bez procijenjene HCV RNK tijekom planiranog praćenja.

Klinička ispitivanja koja su proučavala QT interval

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom i djelatnom tvari kontrolirana ispitivanja provedena da bi se procijenio učinak na QT interval, monoterapija telaprevirom u dozi od 750 mg svakih 8 sati nije bila povezana s klinički važnim učinkom na QTcF interval. U jednom od tih ispitivanja u kojem se procjenjivao telaprevir u dozi od 1875 mg svakih 8 sati, maksimalno prosječno povećanje QTcF uz korekciju u odnosu na placebo, iznosilo je 8,0 ms (90% CI: 5,1-10,9). U tom su kliničkom ispitivanju koncentracije u plazmi nakon primjene doze telaprevira od 1875 mg svakih 8 sati bile usporedive s onima primijećenima u bolesnika s HCV infekcijom koji su u ispitivanjima primili telaprevir u dozi od 750 mg svakih 8 sati u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena klinička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika.

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka INCIVO u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u kroničnom hepatitisu C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva telaprevira bila su procijenjena u zdravih odraslih ispitanika i osoba s kroničnom HCV infekcijom. Telaprevir se može primijeniti peroralno uz obrok u obliku tableta od 375 mg, u dozi od 1125 mg dva puta na dan (b.i.d.) tijekom 12 tjedana, u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Alternativno, telaprevir se može primijeniti peroralno uz obrok u obliku tableta od 375 mg, 750 mg svakih 8 sati tijekom 12 tjedana, u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Izloženost telapreviru viša je tijekom istodobne primjene peginterferona alfa i ribavirina nego nakon primjene samog telaprevira.

Izloženost telapreviru tijekom istodobne primjene s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom usporediva je s onom tijekom istodobne primjene s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom.

Apsorpcija

Telaprevir postaje raspoloživ nakon peroralne primjene i najvjerojatnije se apsorbira u tankom crijevu, bez dolaska da se apsorbira u debelom crijevu. Maksimalne koncentracije telaprevira u plazmi nakon jednodnevne doze obično se postignu nakon 4 – 5 sati. *In vitro* ispitivanja provedena na ljudskim stanicama Caco-2 pokazala su da je telaprevir supstrat P-glikoproteina (P-gp).

Izloženost telapreviru bila je slična neovisno o tome je li ukupna dnevna doza od 2250 mg bila primijenjena kao 750 mg svakih 8 sati ili kao 1125 mg dva puta na dan (b.i.d.). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela izloženosti telapreviru u stanju dinamičke ravnoteže, geometrijska srednja vrijednost omjera najmanjih kvadrata (90% CI) za 1125 mg dva puta na dan (b.i.d.) naspram 750 mg svakih 8 sati bila je 1,08 (1,02; 1,13) za $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) za $C_{najniža,ss}$ i 1,18 (1,12; 1,24) za $C_{max,ss}$.

Izloženost telapreviru bila je povećana za 20% kad se uzimao nakon kaloričnog obroka bogatog mastima (56 g masti, 928 kcal) u usporedbi s onom kad se uzimao nakon standardnog obroka normalne kalorijske vrijednosti (21 g masti, 533 kcal). Usporedba s primjenom nakon standardnog obroka normalne kalorijske vrijednosti pokazala je smanjenje izloženosti (AUC) za 73% kad se

telaprevir uzimao na prazan želudac, za 26% kad se uzimao nakon niskokaloričnog obroka bogatog bjelančevinama (9 g masti, 260 kcal) te za 39% kad se uzimao nakon niskokaloričnog obroka s malim sadržajem masti (3,6 g masti, 249 kcal). Stoga telaprevir treba uzimati s hranom.

Distribucija

Približno je 59% do 76% telaprevira vezano za proteine plazme. Telaprevir se primarno veže za alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin.

Nakon peroralne primjene, tipični prividni volumen raspodjele (V_d) približno je bio 252 l, uz varijacije između osoba od 72,2%.

Biotransformacija

Telaprevir se opsežno metabolizira u jetri putem hidrolize, oksidacije i redukcije. Višestruki metaboliti otkriveni su u stolici, plazmi i mokraći. Nakon ponovne peroralne primjene pronađeni su glavni metaboliti telaprevira, R-diastereomer telaprevira (30 puta slabijeg djelovanja), pirazinični kiselina i metabolit koji je prošao redukciju na α -ketoamidnoj vezi telaprevira (bez djelovanja).

CYP3A4 je djelomično odgovoran za metabolizam telaprevira. U metabolizmu također sudjeluju i drugi enzimi poput aldo-ketoreduktaza i ostalih proteolitičkih enzima. Ispitivanja pomoću rekombinantnih ljudskih CYP supersoma pokazala su da je telaprevir inhibitor CYP3A4, a inhibicija CYP3A4 telaprevirom ovisna o vremenu i koncentraciji bila je primijećena u mikrosomima ljudske jetre. Nije bila primijećena znatna inhibicija izoenzima CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1 telaprevirom *in vitro*. Nije zabilježena značajna indukcija izoenzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C i CYP3A telaprevirom *in vitro*. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (npr. escitalopram, zolpidem, etinostatadiol) indukcija metaboličkih enzima telaprevirom se ne može isključiti.

In vitro ispitivanja su pokazala da telaprevir ne inhibira UGT1A9 i UGT2B7. *In vitro* ispitivanja s rekombinantnim UGT1A3 pokazuju da telaprevir može inhibirati ovaj enzim. Klinički značaj ovog nalaza nije siguran, obzirom da primjena telaprevira s jednom dozom buprenorfina, djelomičnog supstrata UGT1A3, zdravim odraslim ispitanicima nije dovela do povećane izloženosti buprenorfinu. *In vitro* nije zabilježena značajna inhibicija alkoholne dehidrogenaze telaprevirom. Međutim, nisu bile ispitane dovoljno velike koncentracije da bi se mogla isključiti intestinalna inhibicija.

Zabilježena je supresija telaprevirom i VRT-127394 CYP enzima reguliranih putem CAR, PXR i Ah nuklearnih receptora *in vitro* u humanim hepatocita. Klinička ispitivanja interakcija lijekova supstrata iz CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1, CYP2C19 i UGT1A1, UGT2B7 i UGT1A3 upućuju da ne postoji klinički značajan utjecaj supresije zabilježene *in vitro*. Potencijalan klinički utjecaj vezan uz druge enzime i transportere (npr., CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATPs) regulirane istim nuklearnim receptorima nije poznat.

Transporteri

In vitro ispitivanja su pokazala da je telaprevir inhibitor OATP1B1 i OATP2B1.

In vitro nije zabilježena relevantna inhibicija organskih kation transportera (OCT) OCT2 telaprevirom.

In vitro, telaprevir je slab inhibitor transportera više lijekova i toksina ekstruzije (MATE) MATE1 i MATE2-K uz IC_{50} od 28,3 μ M odnosno 32,5 μ M. Klinička implikacija ovog rezultata trenutno nije poznata.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne peroralne doze od 750 mg 14 C-telaprevira u zdravih ispitanika, 90% ukupne radioaktivnosti otkrilo se u stolici, mokraći i izdahnutom zraku u razdoblju od 96 sati nakon doziranja. Medijan izmjerene radioaktivne doze iznosio je približno 82% u stolici, 9% u izdahnutom zraku i 1% u mokraći. Udjeli neizmijenjenog 14 C – telaprevira i VRT-127394 u odnosu na ukupnu dozu radioaktivnosti izmjerenu u stolici iznosili su 31,8% i 18,7%.

Nakon peroralne primjene, prividni ukupni klirens (Cl/F) iznosio je približno 32,4 l/sat uz varijabilnost između pojedinaca od 27,2%. Prosječno poluvrijeme eliminacije nakon primjene jednokratne peroralne doze telaprevira od 750 mg obično se kretalo u rasponu od približno 4,0 do 4,7 sati. U stanju dinamičke ravnoteže, efektivno poluvrijeme približno je 9-11 sati.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene jednokratne doze od 375 do 1875 mg uz obrok izloženost (AUC) telapreviru povećala se malo više nego proporcionalno u odnosu na dozu, vjerojatno zbog saturacije metaboličkih puteva ili transportnih proteina.

Povećanje doze sa 750 mg svakih 8 sati na 1875 mg svakih 8 sati u ispitivanju višekratnih doza rezultiralo je povećanjem izloženosti telapreviru manjem od proporcionalnog (npr. oko 40%).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Podaci o pedijatrijskoj populaciji trenutno nisu dostupni.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika telaprevira procijenila se nakon primjene jednokratne doze od 750 mg u HCV negativnih ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min). Prosječna vrijednost C_{max} bila je 10% veća, a vrijednost AUC 21% veća od onih u zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Telaprevir se prvenstveno metabolizira u jetri. Izloženost telapreviru u stanju dinamičke ravnoteže bila je 15% niža u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, indeks 5-6) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Izloženost telapreviru u stanju dinamičke ravnoteže bila je 46% niža u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat 7-9) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Učinak na koncentracije nevezanog telaprevira nije poznat (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Spol

Učinak spola ispitanika na farmakokinetiku telaprevira bio je procijenjen na temelju podataka populacijske farmakokinetike iz faze I i II ispitivanja INCIVA. Značajan utjecaj spola nije ustanovljen.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike INCIVA u ispitanika s HCV infekcijom pokazala je da je izloženost telapreviru u ispitanicima crne rase/afroamerikanaca bila slična onoj u ispitanika bijele rase.

Stariji bolesnici

Postoje samo ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni INCIVA u bolesnika s HCV-infekcijom s ≥ 65 godina starosti, dok podaci za osobe s > 70 godina starosti ne postoje.

5.3 Toksikološki podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i/ili farmakologija u životinja

U štakora i pasa telaprevir je bio povezan s reverzibilnim smanjenjem parametara crvenih krvnih stanica popraćenim regenerativnim odgovorom. U većini ispitivanja bilo je primijećeno povišenje AST/ALT i u štakora i u pasa, s tim da se povišenje ALT u štakora nije normaliziralo nakon oporavka. Patohistološki nalazi jetre u ispitivanjima na štakorima i onima na psima bili su slični, s tim da se nisu svi povukli nakon oporavka. U štakora (ali ne i u pasa) telaprevir je prouzročio degenerativne promjene u testisima koje su bile reverzibilne i nisu utjecale na plodnost. Općenito, razine izloženosti u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima na životinjama bile su niže u odnosu na vrijednosti u ljudi.

Kancerogeneza i mutageneza

Kancerogeni potencijal telaprevira nije ispitivan. Ni telaprevir ni njegov glavni metabolit nisu prouzročili oštećenje DNK kad su se ispitivali standardnom baterijom testova mutageneze u prisutnosti i odsutnosti metaboličke aktivacije.

Oštećenje plodnosti

U ispitivanjima na štakorima telaprevir nije imao učinke na plodnost.

Embrio-fetalni razvoj

Telaprevir lako prolazi posteljicu u štakora i miša, čime omjer izloženosti fetusa i majke iznosi od 19% do 50%. Telaprevir nije imao nikakvog teratogenog potencijala u štakora ili miša. U ispitivanjima utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora primijećeno je povećanje neživih zametaka. Doziranje u životinja nije rezultiralo drugačijom granicom izloženosti od izloženosti u ljudi.

Izlučivanje u mlijeko

Kad se primjenjivao u štakora za vrijeme laktacije, koncentracije telaprevira i njegovog glavnog metabolita bile su više u mlijeku nego u plazmi. Potomstvo štakora izloženo telapreviru in utero imalo je normalnu tjelesnu težinu pri rođenju. Međutim, kad su bili hranjeni mlijekom ženki koje su primale telaprevir, porast tjelesne težine mladunčadi štakora bio je manji od normalnog (vjerojatno zbog neugodnog okusa). Po prestanku sisanja, porast tjelesne težine mladunčadi štakora vratio se na normalu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromelozacetat sukcinat
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev laurilsulfat
karmelozanatrij, umrežena
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 42 filmom obložene tablete i opremljena je polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu i zaštitnom folijom. Sadrži i sredstvo za sušenje (jednu ili dvije vrećice).

INCIVO je dostupan u pakiranjima s 1 bočicom (ukupno 42 filmom obložene tablete) ili 4 bočice (ukupno 168 filmom obloženih tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/001 pakiranje s 4 bočice
EU/1/11/720/002 pakiranje s 1 bočicom

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA I DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUSTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja usuglasit će se s nacionalnim nadležnim tijelom oko oblika i sadržaja edukacijskog paketa za zdravstvene djelatnike prije stavljanja lijeka u promet u državi članici.

Nositelj odobrenja osigurat će da svi liječnici od kojih se očekuje da će propisivati ili primjenjivati INCIVO dobiju edukacijski paket za zdravstvene djelatnike koji sadrži:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputa o lijeku za korisnika
- Uputa za liječnika

Uputa za liječnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sigurnosne podatke o osipu i teškim kožnim nuspojavama iz faze II i III ispitivanja
- Incidenciju osipa i teških kožnih reakcija

- Stupnjevanje i zbrinjavanje osipa i teških kožnih reakcija, osobito s obzirom na kriterije za nastavak ili prekid primjene telaprevira i drugih komponenti liječenja.
- Slike različitih stupnjeva osipa.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (pakiranje s 1 bočicom)

1. NAZIV LIJEKA

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Tablete progutajte cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

incivo 375 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI (pakiranje s 1 bočicom)

1. NAZIV LIJEKA

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Tablete progutajte cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte mlatjeti sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (pakiranje s 4 bočice)

1. NAZIV LIJEKA

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

168 filmom obloženih tableta (4 bočice od kojih svaka sadrži 42 tablete)
Bočice nisu namijenjene pojedinačnoj distribuciji.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Tablete progutajte cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

incivo 375 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI (pakiranje od 4 bočice)

1. NAZIV LIJEKA

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Tablete progutajte cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete telaprevir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je INCIVO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INCIVO
3. Kako uzimati INCIVO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INCIVO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INCIVO i za što se koristi

INCIVO djeluje protiv virusa koji je uzročnik infekcije hepatitisa C i primjenjuje se za liječenje kronične infekcije hepatitisa C u odraslih bolesnika u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (u dobi od 18 do 65 godina). INCIVO sadrži tvar koja se zove telaprevir i pripada skupini lijekova koji se nazivaju "inhibitori NS3-4A proteaze". Inhibitor NS3-4A proteaze smanjuje količinu virusa hepatitisa C u Vašem tijelu. Kako bi liječenje bilo djelotvorno, INCIVO se ne smije uzimati samostalno, nego se mora uzimati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. INCIVO se može primijeniti u bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitisa C koji nikad prije nisu bili liječeni ili u bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitisa C koji su prethodno bili liječeni interferonom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INCIVO

Nemojte uzimati INCIVO ako ste alergični na telaprevir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

S obzirom da se INCIVO mora primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, kontraindikacije za peginterferon alfa i ribavirina pogledajte u pripadajućoj uputi o lijeku (npr. mjere zaštite od trudnoće za muškarce i žene). Ako niste sigurni u vezi s nekom od kontraindikacija koje su navedene u pojedinoj uputi o lijeku, upitajte liječnika.

Nemojte uzimati INCIVO u kombinaciji s bilo kojim od sljedećih lijekova, jer oni mogu povećati rizik od teških nuspojava i/ili utjecati na način djelovanja INCIVA ili drugih lijekova:

Lijek (naziv djelatne tvari)	Svrha uzimanja lijeka
alfuzosin	za liječenje simptoma povećane prostate (antagonisti alfa-1-adrenergičkih receptora)

amiodaron, bepridil, kinidin, ostali antiaritmici skupine Ia ili III	za liječenje određenih srčanih poremećaja, kao što su nepravilni otkucaji srca (antiaritmici)
astemizol, terfenadin	za liječenje simptoma alergija (antihistaminici)
rifampicin	za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze (antimikobakterijski lijekovi)
dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	za liječenje migrene i glavobolja (ergot derivati)
cisaprid	za liječenje nekih želučanih tegoba (sredstva koja djeluju na pokretljivost probavnog sustava)
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	biljni pripravak za ublažavanje tjeskobe
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	za sniženje vrijednosti kolesterola (inhibitori HMG CoA reduktaze)
pimozid	za liječenje psihijatrijskih stanja (neuroleptici)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil ili tadalafil se ne smiju primjenjivati za liječenje poremećaja srca i pluća koji se zove plućna arterijska hipertenzija. Postoje druge svrhe primjene sildenafil i tadalafil. Molimo pogledajte dio "Drugi lijekovi i INCIVO".
kvetiapin	za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja
midazolam (koji se uzima kroz usta), triazolam (koji se uzima kroz usta)	za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe (sedativi/hipnotici)
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	za liječenje epileptičnih napadaja (antikonvulzivi)

Ako uzimate neki od gore navedenih lijekova, upitajte liječnika možete li ga zamijeniti nekim drugim lijekom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete INCIVO.

INCIVO se mora uzimati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Stoga je jako važno da pročitate upute o lijeku priložene uz navedene lijekove. Ako imate pitanja o lijekovima koje uzimate, molimo obratite se liječniku ili ljekarniku.

Svečako pročitajte sljedeće točke i obavijestite liječnika kod kojega liječite hepatitis C (HCV), ako se nešto od navedenog odnosi na Vas.

- **Kožni osip**
Bolesnici koji uzimaju INCIVO mogu dobiti kožni osip. Osip može biti praćen svrbežom. Osip je obično blag do umjeren, ali isto tako može biti ili postati težak i/ili po život opasan. **Odmah se trebate javiti liječniku** ako dobijete osip ili vam se osip pogorša. Ne smijete ponovno početi uzimati INCIVO ako Vam je liječnik prekinuo primjenu tog lijeka. **Pažljivo pročitajte informacije o osipu u dijelu 4. Moguće nuspojave.**

- Anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica)
Obavijestite svog liječnika ako osjetite umor, slabost, nedostatak daha, ošamućenost i/ili osjećaj ubrzanog lupanja srca. To mogu biti simptomi anemije.
- Srčani problemi
Obavijestite svog liječnika ako imate zatajenje srca, nepravilne otkucaje srca, usporene otkucaje srca, poremećaj koji se vidi na elektrokardiogramu (EKG) a naziva se “sindrom produljenog QT intervala” ili ako Vam je netko u obitelji imao srčani poremećaj koji se naziva “kongenitalni sindrom produljenog QT intervala”.
Liječnik može zatražiti dodatno praćenje za vrijeme dok se liječite INCIVOM.
- Problemi s jetrom
Obavijestite svog liječnika ako ste imali druge probleme s jetrom, kao što je zatajenje jetre. Znakovi mogu biti žuta boja kože i bjeloočnica (žutica), oticanje trbuha (ascites) ili nogu zbog nakupljanja tekućine te krvarenje iz oteknutih vena (varikoziteti) u jednjaku (ezofagusu).
Liječnik će procijeniti težinu bolesti vaše jetre prije nego što odluči možete li uzimati INCIVO.
- Infekcije
Obavijestite svoga liječnika ako imate infekciju hepatitis B, kako bi mogao odlučiti je li INCIVO odgovarajući lijek za Vas.
- Presađeni organi
Obavijestite svoga liječnika ako imate transplantiranu ili će vam uskoro transplantirati jetru ili neki drugi organ, jer u tom slučaju INCIVO možda neće biti odgovarajući lijek za Vas.

Krvne pretrage

Liječnik će provesti krvne pretrage prije početka liječenja i redovito će ih provoditi za vrijeme liječenja:

- kako bi provjerio količinu virusa u vašoj krvi i kako bi odredio imate li tip virusa (genotip 1) koji se može liječiti INCIVOM. Na temelju rezultata tih pretraga, liječnik može odlučiti o načinu liječenja. Liječnik će pratiti Vaš razni odgovor na liječenje i količinu virusa u krvi. Ukoliko liječenje nije djelotvorno, liječnik ga može prekinuti. Ako liječnik prekine primjenu INCIVA, ne smijete ga ponovno početi uzimati.
- kako bi provjerio imate li anemiju (smanjenje broja crvenih krvnih stanica)
- kako bi provjerio ima li promjena nekih vrijednosti krvnih stanica ili kemijskih vrijednosti u Vašoj krvi, što se može vidjeti iz krvnih pretraga. Liječnik će Vam to pojasniti. Primjeri takvih pretraga jesu: broj krvnih stanica, razina hormona štitne žlijezde (žlijezda na prednjoj strani vrata koja kontrolira metabolizam) i pretrage jetre i bubrega.

INCIVO se primjenjuje samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina starosti ili starijih. Ako ste u toj dobnoj skupini, molimo Vas posavjetujte se s liječnikom o primjeni INCIVA.

Djeca i adolescenti

INCIVO nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata zbog toga što nije dovoljno ispitan u bolesnika mlađih od 18 godina,

Drugi lijekovi i INCIVO

INCIVO može utjecati na druge lijekove ili drugi lijekovi mogu utjecati na INCIVO. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Lijek (naziv djelatne tvari)	Svrha uzimanja lijeka
flekainid, propafenon	za liječenje određenih srčanih poremećaja, kao što su nepravilni otkucaji srca (antiaritmici)
alfentanil, fentanil	za liječenje boli (analgetici) ili se primjenjuju tijekom operativnih zahvata za izazivanje sna

digoksin, lidokain primjenjen u venu	za liječenje određenih srčanih poremećaja, kao što su poremećeni otkucaji srca (antiaritmici)
klaritromicin, eritromicin, telitromicin, troleandomicin	za liječenje bakterijskih infekcija (antibiotici)
varfarin, dabigatran	za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (antikoagulansi)
escitalopram, trazodon	za liječenje poremećaja raspoloženja (antidepresivi)
metformin	za liječenje šećerne bolesti (antidiabetici)
domperidon	za liječenje povraćanja i mučnine (antiemetici)
itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotici)
kolhicin	za liječenje upalnog artritisa (sredstva protiv bolova)
rifabutin	za liječenje određenih infekcija (antimikobakterijski lijekovi)
alprazolam, midazolam u obliku injekcije	za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe (benzodiazepini)
zolpidem	za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe (nebenzodiazepinski sedativi)
amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nifedipin, verapamil	za sniženje krvnog tlaka (blokatori kalcijevih kanala)
maravirok	za liječenje HIV infekcija (CCR5 antagonist)
budezonid, inhalacijski flutikazon ili flutikazon za primjenu u nos, deksametazon ako se uzima kroz usta ili prima injekcijom	za liječenje astme ili za liječenje upalnih i autoimunih stanja (kortikosteroidi)
bosentan	za liječenje poremećaja srca i pluća koji se zove plućna arterijska hipertenzija (antagonist endotelinskih receptora)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	za liječenje HIV infekcije (inhibitori HIV-proteaze)
abakavir, efavirenz, tenofovir dizoproksil fumarat, zidovudin	za liječenje HIV infekcije (inhibitori reverzne transkriptaze)
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	za smanjenje razine kolesterola (inhibitori HMG CoA reduktaze)
sve vrste hormonske kontracepcije ("pilule")	hormonska kontracepcija
lijekovi na bazi estrogena	nadomjesna hormonska terapija
ciklosporin, sirolimus, takrolimus	za potiskivanje imunološkog sustava (imunosupresivi), lijekovi koji se primjenjuju u liječenju nekih reumatskih bolesti ili za sprječavanje problema s presađenim organima
salmeterol	za poboljšanje disanja kod astme (inhalacijski beta agonisti)
repaglinid	za liječenje šećerne bolesti tipa II (lijek za snižavanje glukoze u krvi)
metadon	za liječenje ovisnosti o opijatima (narkoticima)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	za liječenje erektilne disfunkcije ili poremećaja srca i pluća koji se zove plućna arterijska hipertenzija (PDE-5 inhibitori)

INCIVO s hranom i pićem

INCIVO se uvijek mora uzimati s hranom. Hrana je potrebna kako bi se postigla potrebna razina lijeka u tijelu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste **trudni**, ne smijete uzimati INCIVO. INCIVO se mora uzimati u kombinaciji s

peginterferonom alfa i ribavirinom. Ribavirin može naškoditi vašem nerođenom djetetu, stoga je neophodno poduzeti sve mjere opreza kako ne biste zatrudnjeli za vrijeme trajanja liječenja.

Zatrudnite li za vrijeme ili nekoliko mjeseci nakon liječenja ili liječenja vašeg partnera INCIVOM, morate se odmah javiti liječniku (vidjeti dio "Mjere zaštite od trudnoće za žene i muškarce" u daljnjem tekstu).

Ako **dojite**, morate prestati dojiti prije početka uzimanja INCIVA. Nije poznato je li telaprevir, djelatna tvar u INCIVU, prisutan u majčinom mlijeku.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Mjere zaštite od trudnoće za muškarce i žene

Obzirom da se INCIVO mora uzimati u kombinaciji s ribavirinom koji može biti vrlo štetan za nerođeno dijete, i žene i muškarci moraju poduzeti **posebne mjere opreza** za sprječavanje trudnoće. Svaka metoda kontrole trudnoće može podbaciti, stoga **za vrijeme i nakon liječenja INCIVOM** vi i vaš partner/vaša partnerica morate koristiti najmanje dvije učinkovite metode zaštite od trudnoće. Kada završite liječenje INCIVOM, molimo vas pročitajte što piše u uputi o lijeku za ribavirin o potrebama daljnjeg sprječavanja trudnoće.

Bolesnice reproduktivne dobi i njihovi partneri

Hormonska kontracepcija ("pilula") ne mora biti pouzdana metoda za vrijeme liječenja INCIVOM. Stoga Vi i Vaš partner morate koristiti dvije nehormonske metode kontrole začeća tijekom uzimanja INCIVA i 2 mjeseca nakon prestanka liječenja tim lijekom.

Za dodatne informacije, morate pročitati upute o lijeku za peginterferon alfa i ribavirin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki bolesnici mogu imati nesvjestice ili probleme s vidom za vrijeme liječenja INCIVOM. Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako osjećate da biste se mogli onesvijestiti ili imati probleme s vidom dok uzimate INCIVO.

Također, pročitajte upute o lijeku za peginterferon alfa i ribavirin.

INCIVO sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 2,3 mg natrija po tableti, što se treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija. Obavijestite liječnika ako morate paziti na unos soli ili se pridržavati dijeta s ograničenim unosom natrija.

3. Kako uzimati INCIVO

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Upute za pravilnu primjenu

Liječnik će odlučiti o tome koji je raspored uzimanja lijeka prikladan za Vas.

Preporučeni raspored uzimanja lijeka je:

- **3 tablete INCIVA dva puta na dan (ujutro i navečer) uz hranu.** Ukupna doza je 6 tableta na dan,
- ili
- **2 tablete INCIVA svakih 8 sati uz hranu.** Ukupna doza je 6 tableta na dan.

Ako imate infekciju virusom hepatitisa C i infekciju virusom humane imunodeficijencije, i uzimate efavirenz, preporučeni režim doziranja je **3 tablete INCIVA svakih 8 sati uz hranu.**

Uvijek morate uzimati INCIVO uz hranu, što je važno za postizanje odgovarajuće razine lijeka u tijelu. Ne smijete smanjivati dozu INCIVA koju uzimate. Tablete progutajte cijele. Nemojte ih

žvakati, lomiti niti otapati prije nego što ih progutate. Ako Vam je teško progutati cijele tablete, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Budući da se INCIVO uvijek treba uzimati zajedno s peginterferonom alfa i ribavirinom, molimo također provjerite upute o svakom pojedinom lijeku za upute o doziranju navedenih lijekova. Ako Vam je potrebna pomoć, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Uzimajte INCIVO s peginterferonom alfa i ribavirinom tijekom 12 tjedana. Ukupno trajanje liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom varira od 24 do 48 tjedana, ovisno o terapijskom odgovoru i o tome jeste li se već prije liječili. Liječnik će Vam izmjeriti količinu virusa u krvi u 4. i 12. tjednu liječenja kako bi odredio trajanje Vašeg liječenja. Preporučeno ukupno trajanje liječenja za bolesnike s transplantiranom jetrom je 48 tjedana. Provjerite s liječnikom i pridržavajte se preporučenog trajanja liječenja.

Ako liječnik zbog nuspojava ili zbog neuspjelog liječenja prekine primjenu INCIVA, ne smijete ponovno početi uzimati INCIVO.

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu



Plastična bočica ima sigurnosni zatvarač za djecu i treba ih otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više INCIVA nego što ste trebali

Odmah potražite savjet liječnika ili ljekarnika.

U slučaju predoziranja možete osjetiti mučninu, glavobolju, proljev, smanjeni apetit, promijenjen osjet okusa i povraćanje.

Ako ste zaboravili uzeti INCIVO

Ako uzimate INCIVO dva puta na dan (ujutro i navečer)

Ako primijetite da ste propustili uzeti dozu lijeka, a prošlo je **manje od 6 sati**, morate odmah uzeti tri tablete. Uvijek uzimajte tablete uz hranu. Ako primijetite da ste propustili uzeti dozu lijeka, a **prošlo je više od 6 sati**, preskočite uzimanje te doze i sljedeće doze uzmite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako uzimate INCIVO tri puta na dan (svaki 8 sati)

Ako primijetite da ste propustili uzeti dozu lijeka, a prošlo je **manje od 4 sata**, morate odmah uzeti dvije tablete. Uvijek uzimajte tablete uz hranu. Ako primijetite da ste propustili uzeti dozu lijeka, a **prošlo je više od 4 sata**, preskočite uzimanje te doze i sljedeće doze uzmite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati INCIVO

Ako Vam liječnik nije rekao da prestanete s uzimanjem, nastavite uzimati INCIVO kako bi se osiguralo daljnje djelovanje lijeka na virus. Ne smijete ponovno početi uzimati INCIVO ako Vam je liječnik prekinuo primjenu tog lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Osip

Bolesnici koji uzimaju INCIVO često dobiju kožni osip popraćen svrbežom. Osip je obično blag do umjeren, ali može biti ili postati težak i/ili po život opasan. Bolesnici rijetko mogu imati osip popraćen drugim simptomima koji mogu biti znak teške kožne reakcije.

Ako dobijete kožni osip, odmah se javite liječniku.

Odmah se javite liječniku i u slučaju:

- ako Vam se osip pogorša, ILI
- ako razvijete osip s drugim popratnim simptomima kao što su:
 - vrućica
 - umor
 - oticanje lica
 - oticanje limfnih čvorova, ILI
- ako imate prošireni osip s ljuštenjem kože koji može biti praćen vrućicom, simptomima sličnima gripi, bolnim mjehurićima na koži i mjehurićima u ustima, na očima i/ili spolnim organima.

Kako bi mogao odrediti kako liječiti osip, liječnik Vas treba pregledati. Vaš liječnik može prekinuti primjenu lijeka. Ne smijete ponovno početi uzimati INCIVO ako Vam je liječnik prekinuo primjenu tog lijeka.

Odmah se javite liječniku i ako se razvije neki od sljedećih simptoma:

- umor, slabost, nedostatak daha, ošamućenost i/ili osjećate ubrzan rad srca. To mogu biti simptomi anemije (smanjenja broja crvenih krvnih stanica),
- nesvjestica;
- bolna upala zglobova, najčešće zglobova stopala (giht);
- problemi s vidom;
- krvarenje iz anusa;
- oticanje lica.

Učestalost nuspojava povezanih s INCIVOVOM navedena je u daljnjem tekstu.

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija);
- mučnina, proljev, povraćanje;
- proširene vene završnog dijela debelog crijeva ili anusa (hemoroidi), bol u anusu ili završnom dijelu debelog crijeva (rektumu);
- kožni osip i svrbež kože.

Česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba):

- gljivična infekcija u ustima;
- nizak broj trombocita, smanjenje broja limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica), smanjena aktivnost štitne žlijezde, povišenje mokraćne kiseline u krvi, sniženje kalija u krvi, povišenje bilirubina u krvi;
- promjene osjeta okusa;
- nesvjestica;
- svrbež oko ili u blizini anusa, krvarenje oko ili u blizini anusa ili rektuma, sitne pukotine u koži anusa koje mogu prouzročiti bol i/ili krvarenje kod pražnjenja crijeva;
- crvena, popucala, suha, ljuskava koža (ekcem), osip s crvenom, ispucalom, suhom i ljuskavom kožom (eksfolijativni osip);
- oticanje lica, oticanje ruku i/ili nogu (edem);
- nenormalni okus lijeka.

Manje česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba):

- povišenje kreatinina u krvi;
- bolna upala zglobova, najčešće zglobova stopala (giht);

- oštećenje stražnje strane oka (mrežnice);
- upala anusa i rektuma;
- upala gušterače
- teški osip, koji može biti popraćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), utjecajem na jetru, bubrege ili pluća (reakcija koja se zove DRESS);
- koprivnjača (urtikarija);
- dehidracija. Znakovi i simptomi dehidracije uključuju pojačanu žeđ, suha usta, smanjenu učestalost ili količinu mokrenja i mokraću tamne boje. Tijekom kombiniranog liječenja lijekom INCIVO važno je održavanje hidracije organizma tekućinom.

Rijetke nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 1000 osoba):

- prošireni, teški osip s ljuštenjem kože, koji može biti popraćen vrućicom, simptomima sličnima gripi, mjehurićima u ustima, na očima i/ili spolnim organima (Stevens-Johnsonov sindrom).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

O zabilježenim nuspojavama peginterferona alfa i ribavirina, također pogledajte upute o lijeku za te lijekove.

5. Kako čuvati INCIVO

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

INCIVO tablete treba čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. U svakoj bočici nalazi se jedna ili dvije vrećice sredstva za sušenje kako bi se tablete održale suhima. Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje iz bočice. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INCIVO sadrži

Djelatna tvar je telaprevir. Jedna tableta INCIVO sadrži 375 mg telaprevira.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

Etipromeloza acetat sukcinat, bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalična celuloza, bezvodni silicijev dioksid koloidni, natrijev laurilsulfat, umrežena karmelozanatrij, natrijev stearilfumarat

Film ovojnica tablete

polivinilni alkohol, makrogol, talk, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172)

Kako INCIVO izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložena tableta. Žute tablete ovalnog oblika duljine približno 20 mm i s oznakom ‘T375’ na jednoj strani.

INCIVO je dostupan u pakiranjima s jednom ili 4 bočice po kutiji. U svakoj bočici nalazi se jedna ili dvije vrećice (sredstvo za sušenje) kako bi se tablete očuvale suhima. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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 - Směchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3450 Birkerød
Tlf: +45 45 97 82 82

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 10A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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 70 00

Italia

Janssen-Cilag S.p.A.
Via M. Bonarroti, 23
I-20085 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu/>

Lijek koji više nije odobren