

Tafla 7: Tíðni svörunar: Rannsókn 108		
Meðferðarárangur	T12/PR N = 363 n/N (%)	Lyfleysa/PR48 N = 361 n/N (%)
Viðvarandi veirufræðileg svörun (SVR)^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
Ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ógreinanlegt HCV RNA í 4. og 12. viku	92% (195/212)	93% (27/29)
Ekki ógreinanlegt HCV RNA í 4. og 12. viku	42% (151/363)	92% (332/361)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum sem ekki höfðu ógreinanlegt HCV RNA í 4. og 12. viku	60% (90/151)	42% (13/32)
HCV RNA < 25 a.e./ml í lok meðferðar	82% (299/363)	62% (225/361)
Bakslag	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavírini í 24 eða 48 vikur;

Lyfleysa/PR: lyfleysa í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavírini í 48 vikur

^a $P < 0,0001$; T12/PR samanborið við lyfleysu/PR48. Mismunur á tíðni SVR (95% öryggismörk) hjá T12/PR og lyfleysu/PR hópunum var 33 (26, 39).

^b 95% öryggismörk

Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var hærrí (heildarmunur að minnsta kosti 28%) hjá T12/PR hópunum en lyfleysu/PR48 hópunum í öllum undirhópum m.t.t. kyns, aldurs, kynþáttar, þjóðerni, líkamspýngdarstuðuls, landsvæðis, undirhópi HCV arfgerða, upphafsgildi HCV RNA (< 800.000, ≥ 800.000 a.e./ml), og umfangi bandvefsaukningar í lifur. Tafla 8 sýnir tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í undirhópum sjúklinga.

Tafla 8: Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá undirhópum sjúklinga: Rannsókn 108		
Undirhópur	T12/PR	Lyfleysa/PR
Karlar	78% (166/214)	46% (97/211)
45 til ≤ 65 ára	73% (157/214)	39% (85/216)
Svartir	62% (16/26)	29% (8/28)
Fólk af rómönskum uppruna	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Upphafsgildi HCV RNA > 800.000 a.e./ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV arfgerð 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV arfgerð 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Bandvefsaukning í lifur í upphafi		
Engin bandvefsaukning, bandvefsaukning í lágmarki, eða bandvefsaukning á portal svæðum	82% (237/290)	49% (140/288)
Þykk bandvefsaukning (bridging fibrosis)	63% (33/52)	35% (18/52)
Skorpulifur	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavírini í 24 eða 48 vikur;

Lyfleysa/PR: lyfleysa í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavírini í 48 vikur

Rannsókn 111 (ILLUMINATE)

Rannsókn 111 var slembiröðuð, opin, III. stigs rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Rannsóknin var hönnuð til þess að bera saman tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku sem fengu meðferð með INCIVO í 12 vikur í samsettri meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribavírini annaðhvort í 24 vikur (T12/PR24 meðferðaráætlun) eða 48 vikur (T12/PR48

meðferðaráætlun). Sjúklingum með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku var slembiráðað í 20. viku til þess að fá annaðhvort 24 vikna eða 48 vikna meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribaviríni. Aðalmatið var mat á jafngildi (non-inferiority), þar sem notuð voru mörk sem voru -10,5% af 24 vikna meðferðinni samanborið við 48 vikna meðferð hjá sjúklingum með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku.

Sjúklingarnir 540 sem teknir voru inn í rannsóknina voru á aldrinum 19 til 70 ára, miðgildi aldurs var 51 ár; 60% sjúklinganna voru karlkyns; 32% höfðu líkamsþyngdarstuðul $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 14% voru svartir; 10% voru upprunnir frá spænskumælandi svæðum eða Suður-Ameríku (Hispanic/Latino); 82% höfðu HCV RNA upphafsgildi $\geq 800.000 \text{ a.e./ml}$; 16% höfðu bandvefsaukningu í lifur (bridging fibrosis); 11% höfðu skorpulifur; 72% höfðu HCV arfgerð 1a; og 27% höfðu HCV arfgerð 1b.

Alls höfðu 352 (65%) sjúklingar ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. viku og 12. viku. Tafla 9 sýnir svörunartíðni. Hjá sjúklingum sem höfðu ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku var enginn viðbótarávinningur af því að lengja meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribaviríni 48 vikur (mismunur á tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var 2%; 95% öryggismörk: -4%, 8%).

Tafla 9: Tíðni svörunar: Rannsókn 111			
	Sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku		T12/PR Allir sjúklingar^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
Meðferðarárangur			
Viðvarandi veirufræðileg svörun	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
HCV RNA < 25 a.e./ml í lok meðferðar	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Bakslag	6% (10/159) ^c	1% (2/149) ^c	4% (19/424) ^c

T12/PR24: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni í 24 vikur;

T12/PR48: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni í 48 vikur

^a Allir sjúklingar eru þeir 322 sjúklingar sem höfðu ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku og þeir 218 sjúklingar sem fengu meðferð í rannsókninni (118 sem höfðu ekki ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku og 100 sem hættu í rannsókninni fyrir 20. viku, þegar slembiröðunin fór fram).

^b 95% öryggismörk.

Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá svörtum sjúklingum var 62% (45/73). Tafla 10 sýnir tíðni viðvarandi veirufræðilegrar m.t.t. umfangs bandvefsaukningar í lifur við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 10: Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar m.t.t. umfangs bandvefsaukningar í lifur við upphaf rannsóknarinnar: Rannsókn 111			
	Sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku		T12/PR Allir sjúklingar^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Undirhópur			
Engin bandvefsaukning, bandvefsaukning í lágmarki, eða bandvefsaukning á portal svæðum	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Mikil bandvefsaukning (bridging fibrosis)	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Skorpulifur	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavíríni í 24 vikur;

T12/PR48: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavíríni í 48 vikur

^a Allir sjúklingar eru þeir 322 sjúklingar sem höfðu ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku og þeir 218 sjúklingar sem fengu meðferð í rannsókninni (118 sem höfðu ekki ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku og 100 sem hættu í rannsókninni fyrir 20. viku, þegar slembiröðunin fór fram).

Verkun hjá fullorðnum sem hafa áður fengið meðferð

Rannsókn C216 (REALIZE)

Rannsókn C216 var slembiröðuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá sjúklingum sem ekki náðu viðvarandi veirufræðilegri svörun með fyrri meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribavíríni eða peginterferoni alfa-2b og ribavíríni. Rannsóknin tók til einstaklinga sem fengið höfðu bakslag (einstaklinga með ógreinanlegt HCV RNA við lok meðferðar byggðri á pegýleruðu interferoni, en greinanlegt HCV RNA innan 24 vikna við eftirfylgni eftir meðferð) og sjúklinga sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð (sjúklinga sem ekki höfðu ógreinanlegt HCV RNA meðan á fyrri meðferð stóð eða við lok hennar, meðferð sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur). Hópurinn sem ekki svaraði meðferð var samsettur úr 2 undirhópum: þeim sem höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti (meira eða jafnt og 2 log₁₀ minnkun á HCV RNA í 12. viku en náðu ekki ógreinanlegu HCV RNA við lok meðferðar með peginterferoni og ribavíríni) og þeim sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð (minna en 2 log₁₀ minnkun á HCV RNA í 12. viku fyrri meðferðar með peginterferoni og ribavíríni).

Sjúklingunum var slembiraðað í hlutföllunum 2:2:1 í einn af þremur meðferðarhópum: upphaf meðferðar samtímis (T12/PR48): INCIVO frá 1. degi og út 12. viku; upphafi meðferðar seinkað (T12(DS)/PR48): INCIVO frá 5. viku og út 16. viku; lyfleysa/PR48: lyfleysa út 16. viku. Í öllum tilvikum var veitt 48 vikna meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribavíríni.

Sjúklingarnir 662 sem teknir voru inn í rannsóknina voru á aldrinum 21 til 70 ára, miðgildi aldurs var 51 ár; 70% sjúklinganna voru karlkyns; 26% höfðu líkarsþyngdarstuðul ≥ 30 kg/m²; 5% voru svartir; 11% voru upprunnir frá spænskumælandi svæðum eða Suður-Ameríku (Hispanic/Latino); 89% höfðu HCV RNA upphafsgildi ≥ 800.000 a.e./ml; 22% höfðu bandvefsaukningu í lifur (bridging fibrosis); 26% höfðu skorpulifur; 54% höfðu HCV arfgerð 1a; og 46% höfðu HCV arfgerð 1b.

Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í T12(DS)/PR hópnum var 88% (124/141) hjá þeim sem höfðu fengið bakslag, 56% (27/48) hjá þeim sem höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti og 33% (25/75) hjá þeim sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð. Tafla 11 sýnir tíðni svörunar hjá þeim einstaklingum þar sem mælt var með því að hefja meðferð samtímis (T12/PR48) og þeim sem fengu lyfleysu/PR48.

Tafla 11: Tíðni svörunar: Rannsókn C216		
Meðferðarárangur	T12/PR48 % (n/N)	Lyfleysa/PR48 % (n/N)
Viðvarandi veirufræðileg svörun		
Þeir sem hafa fengið bakslag ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Þeir sem hafa svarað fyrri meðferð að einhverju leyti ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Þeir sem hafa ekki svarað fyrri meðferð	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV RNA < 25 a.e./ml í lok meðferðar		
Þeir sem hafa fengið bakslag	87% (126/145)	63% (43/68)
Þeir sem hafa svarað fyrri meðferð að einhverju leyti ^a	73% (36/49)	15% (4/27)
Þeir sem hafa ekki svarað fyrri meðferð	39% (28/72)	11% (4/37)
Bakslag		
Þeir sem hafa fengið bakslag ^a	3% (4/126)	63% (27/43)

Þeir sem hafa svarað fyrri meðferð að einhverju leyti ^a	17% (6/36)	0% (0/4)
Þeir sem hafa ekki svarað fyrri meðferð	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO í 12 vikur og síðan lyfleysa í 4 vikur, ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavirini í 48 vikur;
Lyfleysa/PR48: lyfleysa í 16 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavirini í 48 vikur

^a $P < 0,001$; T12/PR samanborið við lyfleysu/PR48. Mismunurinn á tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (95% öryggismörk) milli T12/PR og lyfleysu/PR hópanna var 63 (51, 74) hjá þeim sem höfðu fengið bakslag, 46 (27, 66) hjá þeim sem höfðu svarað meðferð að einhverju leyti, og 26 (13, 39) hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð.

^b 95% öryggismörk.

Hjá öllum hópnum í rannsókninni (þeim sem höfðu fengið bakslag, þeim sem höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti og þeim sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð) var tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hærrí hjá T12/PR hópnum en lyfleysu/PR48 hópnum í öllum undirhópnum skilgreindum eftir kyni, aldri, kynþætti, þjóðerni, líkamspýngdarstuðli, undirflokki HVC arfgæðar upphafsgildi HCV RNA, og umfangi bandvefsaukningar í lifur. Tafla 12 sýnir tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir umfangi bandvefsaukningar í lifur.

Umfang bandvefsaukningar í lifur	T12/PR	Lyfleysa/PR48
Þeir sem hafa fengið bakslag		
Engin bandvefsaukning, bandvefsaukning í lágmarki, eða bandvefsaukning á portal svæðum	84% (63/81)	32% (12/38)
Mikil bandvefsaukning (bridging fibrosis)	86% (31/36)	13% (2/15)
Skorpulifur	82% (23/28)	7% (1/15)
Þeir sem hafa svarað fyrri meðferð að einhverju leyti		
Engin bandvefsaukning, bandvefsaukning í lágmarki, eða bandvefsaukning á portal svæðum	79% (19/24)	18% (3/17)
Mikil bandvefsaukning (bridging fibrosis)	71% (5/7)	0 (0/5)
Skorpulifur	33% (6/18)	20% (1/5)
Þeir sem hafa ekki svarað fyrri meðferð		
Engin bandvefsaukning, bandvefsaukning í lágmarki, eða bandvefsaukning á portal svæðum	31% (9/29)	6% (1/18)
Mikil bandvefsaukning (bridging fibrosis)	47% (8/17)	0 (0/9)
Skorpulifur	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO í 12 vikur og síðan lyfleysa í 4 vikur, ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavirini í 48 vikur;
Lyfleysa/PR48: lyfleysa í 16 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavirini í 48 vikur

Tafla 13 sýnir tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í 4. viku ($< 1 \log_{10}$ eða $\geq 1 \log_{10}$ lækkun á HCV RNA gildi í blóði) hjá þeim sem hafa svarað fyrri meðferð að einhverju leyti og þeim sem hafa ekki svarað fyrri meðferð T12(DS)/PR hópnum.

Svörun við fyrri meðferð	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	$< 1 \log_{10}$ lækkun á HCV RNA gildi í 4. viku	$\geq 1 \log_{10}$ lækkun á HCV RNA gildi í 4. viku
Þeir sem hafa svarað fyrri meðferð að einhverju leyti	56% (10/18)	63% (17/27)
Þeir sem hafa ekki svarað fyrri meðferð	15% (6/41)	54% (15/28)

^a tekur aðeins til gagna frá þeim sjúklingum þar sem upplýsingar um HCV RNA í 4. viku voru fyrirleggjandi

Rannsókn 106 og Rannsókn 107

Rannsókn 106 var slembiröðuð, tvíblind, II. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá sjúklingum sem orðið höfðu fyrir meðferðarbresti á fyrri meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribaviríni eða peginterferoni alfa-2b og ribaviríni. Hjá þeim sem höfðu fengið bakslag í hópnum sem fékk T12/PR24 meðferð og höfðu ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku meðferðar, var tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 89% (25/28) og tíðni bakslags var 7%.

Rannsókn 107 var opin rannsókn í beinu framhaldi af annarri (rollover), þar sem sjúklingar sem voru í samanburðarhópi (lyfleysu, peginterferon alfa-2a og ribavirín) í II. stigs rannsókninni á telapreviri náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun voru settir á rannsóknarlyfið (rollover study). Meðal þeirra sem áður höfðu fengið bakslag í hópnum sem fékk T12/PR24 meðferð og höfðu ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku meðferðar, var tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 100% (24/24).

Notkun peginterferons alfa 2a eða 2b

Tvær gerðir af peginterferoni alfa (2a og 2b) voru rannsakaðar í II. stigs, opnu, slembiröðuðu rannsókninni C208 hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður.

Allir sjúklingarnir fengu INCIVO í 12 vikur ásamt stöðluðu peginterferon alfa/ribavirín meðferðinni. Sjúklingunum var slembiraðað í 1 af 4 meðferðarhópum:

- INCIVO 750 mg á 8 klst. fresti ásamt peginterferoni alfa-2a 180 µg/viku og ribaviríni 1.000 eða 1.200 mg/sólarhring
- INCIVO 750 mg á 8 klst. fresti ásamt peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg/viku og ribaviríni 800 eða 1.200 mg/sólarhring
- INCIVO 1.125 mg á 12 klst. fresti ásamt peginterferoni alfa-2a 180 µg/viku og ribaviríni 1.000 eða 1.200 mg/sólarhring
- INCIVO 1.125 mg á 12 klst. fresti ásamt peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg/viku og ribaviríni 800 eða 1.200 mg/sólarhring

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b og ribavirín voru notuð samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf. Eftir 12 vikur var gjöf INCIVO hætt og einstaklingarnir héldu áfram á hefðbundinni meðferð eingöngu. Í samanlagða peginterferon alfa-2a hópnum uppfylltu 73,8% (59/80) sjúklinganna skilyrðin (ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) frá 4. viku og út 20. viku) fyrir styttri 24 vikna peginterferon alfa/ribavirín meðferð samanborið við 61,7% (50/81) sjúklinga í samanlagða peginterferon alfa-2b hópnum.

Tafla 14: Heildarhætt all svörunar: Rannsókn C208		
	T12P(2a)R48 N = 80 % (n/N)	T12P(2b)R48 N = 81 % (n/N)
Niðurstöður meðferðar		
Viðvarandi veirufræðileg svörun ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Veirugegnubrot	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Þá. Slag	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12P(2a)R48: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferon alfa-2a og ribaviríni í 24 eða 48 vikur

T12P(2b)R48: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferon alfa-2b og ribaviríni í 24 eða 48 vikur

^a 95% öryggisbil fyrir mismun (-10,8, 12,1)

^b Nefnari var fjöldi sjúklinga með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í meðferðarlok

Niðurstöður varðandi langtímaferkun

Rannsókn 112 (EXTEND)

Í eftirfylgnirannsókn sem stóð í 3 ár og gerð var hjá sjúklingum sem fengu viðvarandi veirufræðilega svörun á meðferð sem byggðist á INCIVO, sýndi að > 99% (122/123) sjúklinga hélt viðvarandi veirufræðilegri svörun allan eftirfylgnitímann (miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 22 mánuðir).

Verkun hjá fullorðnum með HCV/HIV-1 samhliða sýkingu

Rannsókn 110

Rannsókn 110 var slembiröðuð, tvíblind II stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá HCV/HIV-sýktum sjúklingum, með langvinna sýkingu af arfgerð 1, sem höfðu ekki fengið meðferð við lifrabólgu C áður. Sjúklingar voru annaðhvort ekki á andretróveirumeðferð (CD4 \geq 500 frumur/mm³) eða voru HIV-sýktir með sýkingu sem náðst hafði stjórn á (HIV RNA $<$ 50 eintök/ml, CD4 \geq 300 frumur/mm³) og fengu meðferð með efavirenzi eða atazanaviri/ritonaviri í samsettri meðferð með tenofovir disoproxil fumarati og emtricitabini eða lamivúdíni. Sjúklingum var slembiraðað og fengu INCIVO í 12 vikur (750 mg á 8 klst. fresti ef það var notað í samsettri meðferð með atazanaviri/ritonaviri, tenofovir disoproxil fumarati og emtricitabini eða lamivúdíni EÐA 1,125 mg á 8 klst. fresti ef það var notað í samsettri meðferð með efavirenzi, tenofovir disoproxil fumarati og emtricitabini) eða lyfleysu. Allir sjúklingarnir fengu peginterferon alfa-2a og ribavirín í 48 vikur. Fimmtíu og fimm af 60 sjúklingum fengu fastan skammt af ribaviríni sem var 800 mg/sólarhring og þeir 5 sjúklingar sem eftir voru fengu ribavirín skammt byggðan á þyngru. Í upphafi rannsóknar voru 3 (8%) sjúklingar með bandvefsaukningu í lifur (bridging fibrosis) og 2 (5%) sjúklingar með skorpulifur í T12/PR48 hópnum. Í Pbo/PR hópnum voru 2 (9%) sjúklingar með bandvefsaukningu í lifur í upphafi rannsóknar og enginn sjúklingur var með skorpulifur í upphafi rannsóknar. Tafla 15 sýnir tíðni svörunar hjá T12/PR48 og Pbo/PR hópnum. Tíðni svörunar hjá Pbo/PR hópnum var hærri en sést hefur í öðrum klínískum rannsóknum á tveggja lyfja meðferð sem fól í sér peginterferon (söguleg tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar $<$ 30%).

Niðurstöður meðferðar	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Heildartíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (SVR12) ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Sjúklingar á meðferð sem byggist á efavirenzi	69% (11/16)	50% (4/8)
Sjúklingar á meðferð sem byggist á atazanaviri/ritonaviri	80% (12/15)	50% (4/8)
Sjúklingar sem fá ekki andretróveirumeðferð	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO í 12 vikur ásamt peginterferon alfa-2a og ribaviríni í 48 vikur; Pbo/PR: Lyfleysa í 12 vikur ásamt peginterferon alfa-2a og ribaviríni í 48 vikur.

^a HCV RNA $<$ 25 a.e./ml við eftirfylgni 12. viku

Rannsókn HPC3008

Rannsókn HPC3008 var opna rannsókn á stigi IIIb hjá sjúklingum með langvinna HCV/HIV-1 sýkingu af arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð við lifrabólgu C áður eða náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun við fyrri meðferð með peginterferon alfa-(2a eða 2b) og ribaviríni (þ.m.t. þeir sem höfðu áður fengið bakslag, svarað fyrri meðferð að hluta eða ekki svarað fyrri meðferð). Sjúklingar þurftu að hafa HIV-1 RNA $<$ 50 eintök/ml og CD4 talningu \geq 300 frumur/mm³ við skimun. Sjúklingar fengu INCIVO í skammtinum 750 mg á 8 klst. fresti, nema sjúklingar sem voru á lyfja meðferð byggðri á efavirenz sem fengu INCIVO í skammtinum 1,125mg á 8 klst. fresti. Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður og sjúklingar sem höfðu áður fengið bakslag og voru ekki með skorpulifur og náðu útbreiddri hraðri veirusvörun (extended rapid virologic response, eRVR) fengu 12 vikna meðferð með INCIVO ásamt peginterferon alfa-2a og ribaviríni og í kjölfarið 12 vikna meðferð með peginterferon alfa-2a og ribaviríni (heildarmeðferðarlengd 24 vikur). Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður og sjúklingar sem höfðu áður fengið bakslag og náðu ekki eRVR, sjúklingar sem höfðu áður svarað fyrri meðferð að hluta eða ekki svarað fyrri meðferð og allir sjúklingar með skorpulifur fengu 12 vikna meðferð með INCIVO ásamt peginterferon alfa-2a og ribaviríni og í kjölfarið 36 vikna meðferð með peginterferon alfa-2a og ribaviríni (heildarmeðferðarlengd 48 vikur). Allir sjúklingar fengu fastan skammt af ribaviríni, 800 mg/sólarhring. Andretróveirulyf voru efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirin, eða darunavir/ritonavir ásamt tenofoviri eða abacaviri og annaðhvort lamivudin eða emtricitabin.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að meta andretrovirkni INCIVO, peginterferon alfa-2a og ribavirins hjá sjúklingum með HCV/HIV-1 sýkingu, metið með tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar.

Miðgildisaldur þeirra 162 sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 46 ár (á bilinu 20 til 67 ár), 78,4% sjúklinganna voru karlar, 6,8% höfðu líkamsþyngdarstuðul $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 4,3% voru af svörtum kynstofni, 1,9% af asískum kynstofni, 87,0% voru með HCV RNA gildi $\geq 800.000 \text{ a.e./ml}$ í upphafi rannsóknar, 17,3% voru með bandvefsaukningu í lifur, 13,0% voru með skorpulifur, 65,5% voru með HCV af arfgerð 1a, 33,8% voru með HCV af arfgerð 1b, 39,5% (n = 64) höfðu ekki áður fengið meðferð við HCV, 17,9% (n = 29) höfðu áður fengið bakslag, 11,1% (n = 18) höfðu áður svarað meðferð að hluta, 31,5% (n = 51) höfðu áður ekki svarað meðferð. Miðgildi CD4 talningar í upphafi rannsóknar var 651 (á bilinu 277 til 1.551 frumur/mm³).

Tafla 16 sýnir tíðni svörunar hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð og sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð eftir undirhópum (sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður, sjúklingar sem hafa áður fengið bakslag og sjúklingar sem hafa áður ekki svarað meðferð).

Tafla 16: Niðurstöður meðferðar fullorðinna sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1 og samhliða HIV-1 sýkingu í rannsókn HPC3008			
		Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð eftir undirhópum	
Niðurstöður meðferðar	Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð N = 64 % (n/N)	Sjúklingar sem hafa áður fengið bakslag N = 29 % (n/N)	Sjúklingar sem hafa áður ekki svarað meðferð^a N = 69 % (n/N)
Heildartíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (SVR12)	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
Heildartíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku	83,6% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
Heildartíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum sem voru ekki með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Heildartíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulifur			
Sjúklingar ekki með skorpulifur	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Sjúklingar með skorpulifur	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Niðurstöður fyrir sjúklinga án heildartíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (SVR12)			

Veirufræðilegur meðferðarrestur á meðferðartíma ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Bakslag ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Aðrir ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Sjúklingar sem áður svöruðu ekki meðferð, þ.m.t. sjúklingar sem áður svöruðu meðferð að hluta og sjúklingar sem áður svöruðu ekki meðferð.

^b Veirufræðilegur meðferðarrestur á meðferðartíma var skilgreindur sem sjúklingar sem uppfylltu veirufræðilega stöðvunarreglur og/eða veirugegnumbrot.

^c Bakslag var skilgreint sem HCV RNA ≥ 25 a.e./ml á eftirfylgnitíma eftir að HCV RNA hafði áður verið < 25 a.e./ml við áætluð meðferðarlok og að ná ekki heildartíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (SVR12).

^d Aðrir felur í sér sjúklinga með greinanlegt HCV RNA við raunveruleg meðferðarlok en veirugegnumbrot kom ekki til og sjúklinga sem skorti mat á HCV RNA í áætlaðri eftirfylgni.

Lifrabegar

Rannsókn HPC3006 var opin rannsókn á stigi IIIb hjá sjúklingum með langvinna HCV sýkingu af arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður svo og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og fengu ígrædda lifur í fyrsta skipti og voru á stöðugri meðferð með ónæmisbælandi lyfi tacrolimus eða ciclosporín A. Enginn sjúklinganna var með skorpulifur þegar ígræðslan var gerð. Sjúklingarnir fengu 750 mg INCIVO á 8 klst. fresti. Í byrjun fengu allir sjúklingarnir ribavírín 600 mg/solarhring og peginterferon alfa-2a 180 μ g/viku. Allir sjúklingarnir fengu 12 vikna meðferð með INCIVO ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavíríni og í kjölfarið 36 vikna meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribavíríni (heildar meðferðarlengd 48 vikur).

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að meta andretrovirkni INCIVO, peginterferon alfa-2a og ribavíríns hjá lifrabegum með HCV sýkingu, metið með tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (SVR12).

Miðgildi aldurs þeirra 74 sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 56 ár (á bilinu: 43 til 68 ár); 91,9% sjúklinganna voru karlar; 24,3% höfðu líkarsþyngdarstuðul ≥ 30 kg/m²; 1,4% voru af svörtum kynstofni; 95,9% voru með upphafsgildi HCV RNA ≥ 800.000 a.e./ml; 10,8% voru með bandvefsaukningu í lifur; enginn var með skorpulifur; 38,9% voru með HCV arfgerð 1a; 58,3% með HCV arfgerð 1b; 2,8% með HCV arfgerð 1c; 21,6% með IL28B arfgerð CC; 54,1% með IL28B arfgerð CT; 24,3% með IL28B arfgerð TT; 28,4% (n = 21) höfðu ekki fengið meðferð við HCV; 71,6% (n = 53) höfðu fengið meðferð áður [14,9% (n = 11) höfðu áður fengið bakslag; 40,5% (n = 30) höfðu ekki svarað fyrri meðferð; ekki var hægt að flokka 16,2% (n = 12)]; tími frá lifrabegum (miðgildi) var 2,5 ár (á bilinu: 0,6 til 9,5 ár); 67,6% (n = 50) fengu tacrolimus; 32,4% (n = 24) fengu ciclosporín A.

Tafla 17 sýnir heildarvæðunartíðni hjá lifrabegum með langvinna HCV sýkingu af arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður svo og sem höfðu fengið meðferð áður og eftir undirhópum (sjúklingar sem fá tacrolimus eða ciclosporín A).

Tafla 17: Meðferðarárangur hjá lifrabegum með HCV sýkingu af arfgerð 1 (Rannsókn HPC3006)			
Meðferðarárangur	Sjúklingar sem fá tacrolimus N = 50 % (n/N)	Sjúklingar sem fá ciclosporín A N = 24 % (n/N)	Allir sjúklingar N = 74 % (n/N)
Viðvarandi veirufræðileg svörun (SVR12)	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Árangur hjá sjúklingum án viðvarandi veirufræðilegrar svörunar			
Allir sjúklingar			
Veirufræðilegur meðferðarrestur á meðferðartíma ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Bakslag ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)

Aðrir ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)
--------------------	------------	-----------	------------

- ^a Veirufræðilegur meðferðarbrestur á meðferðartíma var skilgreindur sem sjúklingar sem uppfylltu veirufræðilega stöðvunarreglur eða veirugegnumbrot. Athugið að þær veirufræðilegu stöðvunarreglur sem teknar eru með í reikninginn í þessari greiningu á meðferðarárangri eru raunverulegar stöðvunarreglur, þ.e. þær eru fengnar úr niðurstöðum á dreifingu, brotthvarfi og útsetningu, í staðinn fyrir stærðfræðilegar stöðvunarreglur þ.e. út frá HCV RNA upplýsingum.
- ^b Skilgreining á bakslagi er þegar HCV RNA er greinanlegt í plasma eftir áætluð meðferðarlok þar sem HCV RNA hafði áður verið < 25 a.e./ml við áætluð lok HCV meðferðar og viðvarandi veirufræðilegri svörun (SVR12) er ekki náð. Nefnarinn er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < 25 a.e./ml við áætluð meðferðarlok eða þegar mat skorti á HCV RNA við áætluð meðferðarlok og HCV RNA < 25 a.e./ml á eftirfylgnitíma sem var eftir áætluð meðferðarlok.
- ^c Aðrir felur í sér sjúklinga með greinanlegt HCV RNA við raunveruleg meðferðarlok en sem náðu ekki viðmiðinu veirufræðilegur meðferðarbrestur á meðferðartíma og sjúklinga sem skorti mat á HCV RNA við áætlaða eftirfylgni.

Klínískar rannsóknir á QT bili

Í tveimur tvíblindum, slembiröðuðum samanburðarránsóknum sem gerðar voru með lyfleysu og virku lyfi til þess að meta áhrifin á QT bilið, komu ekki fram klínískt mikilvæg áhrif á QTcF_{min} af meðferð með telapreviri einu sér, 750 mg á 8 klst. fresti. Í einni af þessum rannsóknum var meðferð með 1.875 mg af telapreviri á 8 klst. fresti metin og var lyfleysu-aðlöguð hámarksleningur á QTcF að meðaltali 8,0 msek. (90% CI: 5,1-10,9). Plasmaþéttni af telaprevir skammtinum 1.875 mg á 8 klst. fresti sem notaður var í þessari rannsókn var sambærileg við þá sem kom fram í rannsóknum á HCV-sýktum sjúklingum sem fengu 750 mg af telapreviri á 8 klst. fresti ásamt peginterferoni alfa-2a og ribavíríni.

Börn

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu frumrjúrstöður úr rannsóknum á INCIVO hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnri lifrarsjúgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf telaprevirs hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfbodaliðum og hjá einstaklingum með langvinna HCV sýkingu. Telaprevir má gefa til inntöku með mat í 375 mg töflum, 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 12 vikur, ásamt peginterferoni alfa og ribavíríni. Einnig má gefa telaprevir til inntöku með mat í 375 mg töflum, 750 mg á 8 klst. fresti í 12 vikur, ásamt peginterferoni alfa og ribavíríni. Útsetning fyrir telapreviri er meiri meðan á samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni stendur en þegar telaprevir er gefið eitt sér.

Útsetning fyrir telapreviri er sambærileg hvort sem um samsettra meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribavíríni eða peginterferoni alfa-2b og ribavíríni er að ræða.

Frásög

Telaprevir til inntöku frásogast að öllum líkindum í smáþörmum, en ekkert bendir til frásogs í ristli. Hámarksplasmaþéttni eftir stakan skammt af telapreviri næst yfirleitt eftir 4-5 klst. *In vitro* rannsóknir sem gerðar voru á Caco-2 frumum úr mönnum sýndu að telaprevir er hvarfefni fyrir P-glykóprótein (P-gp).

Útsetning fyrir telapreviri var svipuð, óháð því hvort heildarsólarhringskammturinn 2.250 mg var gefinn sem 750 mg á 8 klst. fresti eða 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Á grundvelli lyfjavarfalíkans þýðis á útsetningu fyrir telapreviri við jafnvægi voru hlutföll faldmeðaltals með aðferð minnstu kvaðrata (90% CI), fyrir 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring á móti 750 mg á 8 klst. fresti, 1,08 (1,02; 1,13) fyrir AUC_{24,ss}, 0,878 (0,827; 0,930) fyrir C_{trough,ss} og 1,18 (1,12; 1,24) fyrir C_{max,ss}.

Útsetning fyrir telapreviri jókst um 20% þegar það var tekið inn eftir fituríka/hitaeiningaríka máltíð (56 g af fitu, 928 kkal) samanborið við inntöku eftir staðlaða máltíð með venjulegum hitaeiningafjölda (21 g af fitu, 533 kkal). Samanborið við gjöf eftir staðlaða máltíð með venjulegum hitaeiningafjölda minnkaði útsetning (AUC) um 73% þegar telaprevir var tekið inn á tóman maga, um 26% eftir

hitaeiningasnauða, próteinríka máltíð (9 g af fitu, 260 kkal), og um 39% eftir hitaeiningasnauða, fitusnauða máltíð (3,6 g af fitu, 249 kkal). Því skal taka telaprevir inn með mat.

Dreifing

Telaprevir er um það bil 59% til 76% bundið plasmapróteinum. Telaprevir binst aðallega alfa 1-sýru glýkópróteini og albúmíni.

Eftir inntöku var áætlað dæmigert sýnilegt dreifingarrúmmál (V_d) 252 l og breytileiki milli einstaklinga var 72,2%.

Umbrot

Telaprevir umbrotnar ítarlega í lifur, með vatnsrofi, oxun og afoxun. Mörg umbrotsefni greindust í saur, plasma og þvagi. Eftir gjöf endurtekkinna skammta til inntöku voru aðalumbrotsefni telaprevirs R-fjölhverfa telaprevirs (30-falt minna virk), pírazínsýra, og umbrotsefni sem var afoxað á α -ketoamíð tengi telaprevirs (óvirkt).

Umbrot telaprevirs verður að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4. Önnur ensím eiga einnig þátt í umbrotunum t.d. aldo-ketoreduktasar og önnur próteinsundrandi ensím. Rannsóknir hafa sem notið voru manna CYP raðbrigðaofursóm (supersomes) sýndu að telaprevir var CYP3A4 hemill, og tíma- og þéttiháð hömlun á CYP3A4 af völdum telaprevirs kom fram í lifrarmíkrósum úr mönnum. Engin mikilvæg hömlun af völdum telaprevirs á CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 ísósensímum kom fram *in vitro*. Engin mikilvæg virkjun af völdum telaprevirs á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C og CYP3A ísósensímum kom fram *in vitro*. Samkvæmt niðurstöðum klínískra rannsókna á lyfjamilliverkunum (t.d. escitalopram, zolpidem, etínýlestradiól) er ekki hægt að útiloka virkjun umbrotaensíma af völdum telaprevirs.

In vitro rannsóknir sýndu fram á að telaprevir er hvorki UGT1A9 né UGT2B7 hemill. *In vitro* rannsóknir með raðbrigða UGT1A3 benda til að telaprevir geti hamlað þetta ensím. Ekki er vitað hvaða klínísku þýðingu þetta hefur því þegar telaprevir var gefið heilbrigðum fullorðnum einstaklingum ásamt stökum skammti af buprenorfíni, sem er að hluta til hvarfefni UGT1A3, varð ekki aukin útsetning fyrir buprenorfíni. Marktak hömlun alkóhóldehydrogenasa af völdum telaprevir kom ekki fram *in vitro*. Þó var ekki rannsöðuð nægilega há þéttni til að útiloka hömlun í þörmum.

Bæling af völdum telaprevirs og VRT-127394 á CYP ensím sem stjórnað er um CAR, PXR og Ah kjarnaviðtaka kom fram í *in vitro* rannsóknum á lifrarfrumum úr mönnum. Klínískar rannsóknir á milliverkunum með hvarfefni CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 og UGT1A1, UGT2B7 og UGT1A3 benda ekki til að bælingin sem kom fram *in vitro* hafi klínískt mikilvægi. Ekki er vitað um hugsanlegt klínískt mikilvægi fyrir önnur ensím eða flutningsprótein (t.d. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) sem stjórnað er með sömu kjarnaviðtökum.

Flutningsprótein

In vitro rannsóknir sýndu að telaprevir er OATP1B1 og OATP2B1 hemill.

Ekki kom fram nein mikilvæg hömlun af völdum telaprevirs á lifrænu katjónaferjuna OCT2 *in vitro*.

In vitro er telaprevir veikur hemill á MATE (multidrug and toxin extrusion) flutningsprótein, og er IC_{50} 28,3 μ M fyrir MATE1 og 32,5 μ M fyrir MATE2-K. Klínískar afleiðingar þessarar niðurstöðu eru óþekktar að svo stöddu.

Brotthvarf

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur 750 mg skammtur til inntöku af 14 C-telapreviri, greindust 90% heildargeislavirkinnar í saur, þvagi og útöndunarlofti innan 96 klst. eftir inntöku skammtsins. Miðgildi þess sem kom fram af geislavirka skammtinum var u.þ.b. 82% í saur, 9% í útöndunarlofti og 1% í þvagi. Hlutur óbreytts 14 C – telaprevirs og VRT-127394 af heildargeislavirkinni sem kom fram í saur var 31,8% og 18,7%, í hvoru tilviki fyrir sig.

Eftir inntöku var sýnileg heildarúthreinsun (CL/F) áætluð 32,4 l/klst. og var breytileiki milli einstaklinga 27,2%. Helmingunartími brotthvarfs eftir stakan 750 mg skammt af telapreviri til inntöku var almennt að meðaltali á bilinu u.þ.b. 4,0 til 4,7 klst. Við jafnvægi er virkur helmingunartími um 9-11 klst.

Línuleg/ólinuleg útsetning

Útsetning (AUC) fyrir telapreviri jókst örlítið meira en í réttu hlutfalli við skammt eftir inntöku stakra 375 mg til allt 1.875 mg skammta með mat, mögulega vegna mettaðra umbrotaferla eða útflæðisflutningspróteina.

Aukning á skammti úr 750 mg á 8 klst. fresti í 1.875 mg á 8 klst. fresti í rannsókn á endurteknum skömmtum leiddi til minna en hlutfallslegrar aukningar (þ.e. um 40%) á útsetningu fyrir telapreviri.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörð telaprevirs voru metin eftir að HCV-neikvæðum einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) var gefinn stakur 750 mg skammtur.

Hámarksþétni, C_{max} telaprevirs var 10% hærri og AUC gildi 21% hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2).

Skert lifr starfsemi

Telaprevir umbrotar aðallega í lifur. Útsetning fyrir telapreviri eftir að jafnvægi var náð var 15% lægri hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur A, skor 5-6) en hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir telapreviri eftir að jafnvægi var náð var 46% lægri hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur B, skor 7-9) en hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif á þétni óbundins telaprevirs eru óþekkt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kyn

Áhrif kyns einstaklingsins á lyfjahlvörð telaprevirs voru metin með því að nota niðurstöður um lyfjahlvörð úr II. stigs og III. stigs rannsóknum á INCIVO. Engin mikilvæg áhrif kyns komu fram.

Kynþáttur

Greining á lyfjahlvörðum INCIVO hjá HCV-sýktum einstaklingum benti til þess að útsetning fyrir telapreviri væri svipuð hjá fólki af svörtum kynstofni/Bandaríkjamönnum sem upprunnir eru frá Afríku og fólki af hvítum kynstofni.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahlvörð við notkun INCIVO hjá HCV sjúklingum ≥ 65 ára og engar upplýsingar hjá einstaklingum > 70 ára.

5.3 Törlínískar upplýsingar

Eiturefnafræði og/eða lyfjafræði dýra

Hjá rottum og hundum varð afturkræf fækkun á rauðum blóðkornum ásamt endurmyndunarsvörum.

Hjá bæði rottum og hundum urðu AST/ALT hækkningar í flestum rannsóknum og ALT hækkun hjá rottum gekk ekki til baka eftir að meðferð var hætt. Vefjameinafræðilegar breytingar sem greindar voru í rannsóknunum voru svipaðar hjá rottum og hundum og gengu ekki allar til baka eftir að meðferð var hætt. Hjá rottum (en ekki hjá hundum) olli telaprevir hrömunarbreytingum í eistum sem voru afturkræfar og höfðu ekki áhrif á frjósemi. Almennt var útsetning fyrir lyfinu, með tilliti til útsetningar hjá mönnum, lítil í eiturefnafræðilegum og lyfjafræðilegum dýraránnsóknunum.

Krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytingar

Telaprevir hefur ekki verið rannsakað m.t.t. krabbameinsvaldandi áhrifa. Hvorki telaprevir né umbrotsefni þess ollu skemmdum á DNA þegar gerð var röð staðlaðra prófana á stökkbreytingarvaldandi áhrifum, bæði með og án virkjunar efnaskipta.

Skerðing á frjósemi

Telaprevir hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu í rannsóknum á rottum.

Þroski fósturvísis/fósturs

Telaprevir fer auðveldlega yfir fylgju bæði hjá rottum og músum og er útsetning hjá fóstri:móður 19 - 50%. Telaprevir olli ekki skaðlegum áhrifum á fóstur hjá rottum eða músum. Í rannsókn sem gerð var á rottum á frjósemi og fósturvísisþroska í upphafi kom fram aukin tíðni ólífvænlegra fósturvísis. Skammtarnir sem dýrin fengu leiddu ekki í ljós niðurstöður varðandi útsetningarmörk við sama bæði við útsetningu hjá mönnum.

Útskilnaður í mjólk

Við notkun hjá mjólkandi rottum voru gildi telaprevirs og aðalumbrotsefnis þess hærri í mjólk samanborið við gildi í plasma. Burðarmál rottunga sem voru útsettir fyrir telapreviri í legi var eðlilegt. Hinsvegar þyngdust rottungarnir minna en eðlilegt er þegar þeim var gefin mjólk frá kvenkynsrottum sem voru meðhöndlaðar með telapreviri (líklega vegna óþetta á bragði). Eftir að mjólkurgjöf var hætt varð þyngdaraukning rottunganna aftur eðlileg.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

hýprómellósi asetat succinat
kalsíumvetnisfosfat (vatnsfrítt)
örkristallaður sellulósi
vatnsfrí kísilkvoða
natríumlaurylsúlfat
natríumkroskarmellósi
natríumsterylumarat

Töflufilmuhúð

polyvinýl alkóhól
macrogol
talkúm
títantvíoxíð (E171)
gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalega glasinu. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Fjarlægjið ekki þurrkefnið.

6.5 Gerð íláts og innihald

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas með 42 filmuhúðuðum töflum og lokað með pólýprópýlen (PP) barnaöryggislokun og áfastri innsigliðsilmu. Inniheldur einnig þurrkefni (einn eða tvo þurrkþoka).

INCIVO er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 glas (alls 42 filmuhúðaðar töflur) eða 4 glös (alls 168 filmuhúðaðar töflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/001 pakkning með 4 glösum

EU/1/11/720/002 pakkning með 1 glasi

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYTJÓR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAFMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAFMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDURSEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista), sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 4.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast eða geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægi árangri (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Viðbætur aðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafinn skal komast að samkomulagi um framsetningu og innihald fræðsluefnis fyrir heilbrigðisstarfsfólk í samráði við til þess bær yfirvöld, áður en lyfið verður markaðssett í viðkomandi landi.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að allir læknar, sem reiknað er með að ávísi eða noti INCIVO, fái fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem samanstendur af eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðli
- Leiðbeiningum fyrir lækna

Í leiðbeiningum fyrir lækna eiga að koma fram eftirfarandi lykilatriði:

- Niðurstöður um öryggi er varða útbrot og alvarlegar aukaverkanir á húð úr II. og III. stigs rannsóknum

- Tíðni útbrotá og alvarlegra aukaverkana á húð
- Stigun og meðferð útbrotá og alvarlegra aukaverkana á húð, sérstaklega með tilliti til viðmiðunar fyrir áframhaldandi meðferð eða stöðvun meðferðar með telapreviri og öðrum lyfjum sem meðhöndlað er með.
- Myndir af útbrotum á mismunandi stigi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (pakkning með 1 glasi)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypið töflurnar í heilu lagi.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

incivo 375 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI (pakkning með 1 glasi)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur natríum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypið töflurnar í heilu lagi.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hverki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Fjarlægjið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (pakkning með 4 glösum)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

168 filmuhúðaðar töflur (4 glös sem hvert inniheldur 42 töflur)
Ekki má selja stök glös.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypið töflurnar í heilu lagi.

**6. SÉRSTÖK VARNARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

incivo 375 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI (pakkning með 4 glösum)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypið töflurnar í heilu lagi.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Fjarlegið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur telaprevir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um INCIVO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota INCIVO
3. Hvernig nota á INCIVO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á INCIVO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um INCIVO og við hverju það er notað

INCIVO vinnur gegn veirunni sem veldur lifrabólgu C sýkingu og er notað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum sjúklingum (á aldrinum 18-65 ára) í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavírini. INCIVO inniheldur efni sem nefnist telaprevir og tilheyrir lyfjaflokki sem kallast „NS3-4A próteasahemlar“. NS3-4A próteasahemlar fækka lifrabólgu C veirum í líkamanum. INCIVO má alls ekki taka eit sér, það verður að taka í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavírini. INCIVO má nota handa sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem hafa aldrei áður verið meðhöndlaðir eða hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem hafa áður fengið meðferð sem byggði á Interferoni.

2. Áður en byrjað er að nota INCIVO

Ekki má nota INCIVO ef um er að ræða ofnæmi fyrir telapreviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talinn upp í kafla 6).

Sjá upplýsingar um aðstæður þar sem ekki má nota peginterferon alfa og ribavírinn í fylgiseðlum þessara lyfja (t.d. um getnaðarvarnir fyrir konur og karla), vegna þess að INCIVO verður að nota í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavírini. Spyrðu lækninn ef þú ert í vafa um einhverj atriði, sem nefnd eru í fylgiseðlum lyfjanna, varðandi hvenær ekki má nota lyfin.

Ekki má nota INCIVO samhliða neinu eftirtalinna lyfja þar sem þau geta aukið hættuna á alvarlegum aukaverkunum og/eða haft áhrif á verkun INCIVO eða á eftirtalin lyf:

Lyf (heiti virka efnisins)	Tilgangur lyfsins
alfuzosín	við einkennum vegna stækkunar blöðruhálskirtils (alfa-1-adrenvirkir viðtakablokkar)

amiodarón, bepridíl, kínidín, önnur lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia eða III	við ákveðnum hjartasjúkdómum t.d. óreglulegum hjartslætti (lyf við hjartsláttaróreglu)
astemizól, terfenadín	við ofnæmiseinkennum (andhistamín)
rifampicín	við ákveðnum sýkingum t.d. berklum (lyf gegn mycobakteríum)
dihýdróergotamín, ergonovín, ergotamín, metýlergonovín	við mígreni og höfuðverk (ergot afleiður)
cisapríð	við ákveðnum magavandamálum (lyf sem örva þarmahreyfingar)
jóhannesarjurt (jónsmessurunni, <i>Hypericum perforatum</i>)	jurtalyf til að draga úr kvíða
atorvastatín, lovastatín, simvastatín	til að lækka kólesterólgildi (HMG-CoA redúktasahemlar)
pimozíð	við geðrænum vandamálum (sefandi lyf)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil og tadalafil má ekki nota til meðferðar við hjarta- og lungnasjúkdómi sem nefnist lungnahábræstingur. Sildenafil og tadalafil eru einnig notað til annarrar meðferðar. Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða INCIVO“.
quetiapín	við geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegu þunglyndi
midazólám (til inntöku), triazólám (til inntöku),	til að hjálpa til við svefn og/eða draga úr kvíða (róandi lyf/svefnlyf)
karbamazepín, fenobarbítal, fénytóín	gefið við flogum (krampastillandi lyf)

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækinn um að nota önnur lyf í staðinn.

Varnaðarorð og varnarárreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Incivo er notað.

Taka verður INCIVO samhliða peginterferoni alfa og ribavíríni. Það er því mikilvægt að lesa einnig fylgiseðilinn með þeim lyfjum. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef einhverjar spurningar vakna viðandi lyfin.

Gakktu úr skugga um eftirfarandi atriði og láttu lækinn sem meðhöndlar lifrabólgu C virusýkinguna (HCV) vita ef þau eiga við um þig.

- Húðútbrot
Húðútbrot geta komið fram hjá sjúklingum sem nota INCIVO. Kláði getur fylgt útbrotunum. Venjulega eru útbrotin væg eða miðlungsmikil en þau geta verið, eða geta orðið, mjög mikil og/eða lífshættuleg. **Hafðu samband við lækinn tafarlaust** ef fram koma útbrot eða ef útbrot sem til staðar eru versna. Ekki má hefja INCIVO meðferð að nýju ef lækinn hefur stöðvað hana. **Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar í kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir undir fyrirsögninni „Útbrot“.**

- Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna)
Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir þreytu, þróttleysi, mæði, sundli og/eða hröðum hjartslætti. Þetta geta verið einkenni blóðleysis.
- Hjartavandamál
Láttu lækninn vita ef þú hefur fengið hjartabilun, óreglulegan hjartslátt, hægán hjartslátt, óeðlilegar breytingar á hjartalínuriti sem nefnast „lengt QT bil“ eða vegna fjölskyldusögu um „meðfædda lengingu QT bils“.
Læknirinn gæti óskað eftir auknu eftirliti meðan á meðferð með INCIVO stendur.
- Lifrarvandamál
Láttu lækninn vita ef upp hafa komið önnur vandamál tengd lifur svo sem lifrabilun. Gulleit húð eða augu (gula), þaninn kviður (vökvasöfnun í kviðarholi), þroti á fótleggjum vegna vökvasöfnunar og blæðing frá þrútnum æðum (æðahnútum) í vélinda geta verið vísberingur um slíkt. Verið getur að læknirinn meti hversu alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er til að ákveða hvort þú eigir að nota INCIVO.
- Sýkingar
Láttu lækninn vita ef þú ert með lifrabólgu B sýkingu svo að hann geti ákveðið hvort meðferð með INCIVO sé rétt meðferð fyrir þig.
- Líffæraígræðsla
Láttu lækninn vita ef þú hefur ígrædd líffæri eða munt fá ígrædda lifur eða önnur líffæri þar sem hugsanlegt er að INCIVO sé ekki rétt meðferð fyrir þig eins og ástatt er.

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun láta framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur:

- til að meta veirumagn í blóðinu og til að greina hvort þú hefur tegund af veiru (arfgerð 1) sem hægt er að veita meðferð við með INCIVO. Niðurstöður slíkra prófa geta haft áhrif á ákvarðanir varðandi meðferðina þína. Læknirinn mun hafa eftirlit með fyrstu viðbrögðum þínum við meðferðinni og því hve mikið veirumagn er í blóðinu. Læknirinn gæti stöðvað meðferðina ef svörun við henni er ekki fullnægjandi. Ef læknirinn stöðvar meðferð með INCIVO á ekki að hefja hana að nýju.
- til að greina hvort þú ert blóðlaus (fækkun rauðra blóðkorna).
- til að greina hvort breytingar verða á fjölda blóðkorna eða efnasamsetningu blóðs. Það er hægt að sjá í niðurstöðum blóðrannsóknanna. Læknirinn mun útskýra þetta fyrir þér. Dæmi eru: fjöldi blóðkorna, magn þkjaðkirtilshormóna (kirtils sem er framan á hálsinum og stýrir efnaskiptum líkamans), rannsóknir á starfsemi lifrar og nýrna.

INCIVO hefur aðeins verið notað handa takmörkuðum fjölda sjúklinga eldri en 65 ára. Ræddu um notkun INCIVO við lækninn þinn ef þú ert í þessum aldurshópi.

Börn og unglíngar

INCIVO er ekki ætlað börnum eða unglíngum þar sem það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða INCIVO

INCIVO getur haft áhrif á önnur lyf og önnur lyf geta haft áhrif á INCIVO. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn vita ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

Lyf (heiti virka efnisins)	Tilgangur lyfsins
flecainíð, própafenón	til meðferðar við ýmsum hjartakvillum, t.d. óreglulegum hjartslætti (lyf við hjartsláttaróreglu)

alfentanil, fentanyl	við verkjum eða notuð meðan á skurðaðgerð stendur til að innleiða svefn
digoxín, lídókaín til notkunar í bláæð	við ákveðnum hjartasjúkdómum t.d. óreglulegum hjartslætti (lyf við hjartsláttaróreglu)
claritromycín, erytromycín, telitromycín, troleandomycín	við sýkingum (bakteríueyðandi lyf)
warfarín, dabigatran	til að koma í veg fyrir blóðtappa (segavarnarlyf)
escitalopram, trazodón	við lyndisröskunum (geðdeyfðarlyf)
metformín	við sykursýki (sykursýkislyf)
domperidón	við uppköstum og ógleði (uppsöluhemjandi lyf)
itraconazól, ketoconazól, posaconazól, voriconazól	við sveppasýkingum (sveppalyf)
colchicín	við liðagigt með bólgum (lyf við þvagsýrni-gigt)
rifabutín	við ákveðnum bakteríusýkingum (lyf gegn mycobakteríum)
alprazolám, midazolám gefið með inndælingu	til að hjálpa til við svefn og/eða draga úr kvíða (benzodiazepín)
zolpidem	til að hjálpa til við svefn og/eða draga úr kvíða (róandi lyf sem eru ekki benzodiazepín)
amlodipín, diltiazem, felodipín, nicardipín, nifedipín, nisoldipín, verapamíl	til lækkunar blóðþrýstings (kalsíumgangalokar)
maraviroc	við HIV-sýkingu (CCR5 blokki)
budesóníð, fluticasón til innöndunar/til notkunar í nef, dexametasón til inntöku eða til inndælingar	við astma eða bólgu og sjálfsofnæmisviðbrögðum (barksterar)
bosentan	við hjarta- og lungnasjúkdómi sem kallast lungnaháþrýstingur (endothelinviðtakablokkar)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	við HIV-sýkingu (HIV-próteasahemlar)
abacavir, efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, zidovudin	við HIV-sýkingu (bakritahemlar)
fluvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín	til að draga úr kólesteról-gildi (HMG CoA redúktasahemlar)
allar gerðir hormónagetnaðarvarna („pillan“)	hormónagetnaðarvarnir
lyf sem innihalda estrógen	hormónauppbótarmeðferð
ciclosporín, sirolimus, tacrolimus	lyf sem bæla ónæmiskerfið (ónæmisbælandi lyf), lyf sem notuð eru við sumum gigtarsjúkdómum eða til að koma í veg fyrir vandamál eftir líffæraígræðslu
salmeteról	til að bæta öndun (beta-virk innöndunarlyf)
repagliníð	við sykursýki tegund II (lyf sem dregur úr glúkósa í blóði)
metaldór	við ópíóíðfíkn (ávanabindandi verkjalyf)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	við rístruflunum eða hjarta- og lungnasjúkdómi sem nefnist lungnaslagæðaháþrýstingur (PDE-5 hemlar)

Notkun INCIVO með mat eða drykk

INCIVO verður ávallt að taka með mat. Fæðan er mikilvæg til þess að rétt magn af lyfinu sé í líkamanum.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki taka INCIVO ef þú ert **þunguð**. INCIVO verður að nota með peginterferoni alfa og ribavíríni. Ribavírín getur skaðað ófætt barn þitt. Því er algerlega nauðsynlegt að gæta fyllstu varúðar til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferðinni stendur.

Ef þú eða kvenkyns rekkjunautur þinn verður þungaður meðan á meðferð með INCIVO stendur eða næstu mánuði eftir að meðferðinni lýkur, verður þú að hafa samband við lækni tafarlaust (sjá kaflann „Getnaðarvarnir fyrir karlmenn og konur“ hér fyrir neðan).

Ef þú ert **með barn á brjósti**, verður þú að hætta brjóstagið áður en notkun INCIVO hefst. Ekki er þekkt hvort telaprevir, virka efnið í INCIVO, berst í brjóstamjólk.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Getnaðarvarnir fyrir karlmenn og konur
INCIVO verður að nota með ribavírini og ribavírinn getur verið mjög skaðlegt ófæddum börnum. Því verða bæði kven- og karlkynssjúklingar að gæta **sérstakrar varúðar** til að koma í veg fyrir þungu. Allar getnaðarvarnir geta brugðist og því verða þú og rekkjunautur þinn að nota minnst tvær áhrifaríkar getnaðarvarnir **meðan á INCIVO meðferð stendur og eftir hana**. Vísað er fylgiseðil með ribavírini um áframhaldandi kröfur varðandi notkun getnaðarvarna eftir að meðferð með INCIVO lýkur.

Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri og karlkyns rekkjunautar þeirra

Hormónagetnaðarvarnir („pillan“) eru ekki áreiðanlegar meðan á meðferð með INCIVO stendur. Því verða þú og rekkjunautur þinn að nota tvær aðrar getnaðarvarnir meðan á notkun INCIVO stendur og í 2 mánuði eftir að notkun INCIVO er hætt.

Nauðsynlegt er að lesa fylgiseðlana með peginterferon alfa og ribavírini til að fá nánari upplýsingar.

Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar geta fallið í yfirlid eða fundið fyrir sjóntruflunum meðan á meðferð með INCIVO stendur. Ekki aka eða stjórna vélum ef þú finnur fyrir yfirlidstilfinningu eða sjóntruflunum meðan á meðferð með INCIVO stendur. Sjá einnig nánari upplýsingar um peginterferon alfa og ribavírinn í fylgiseðlunum með þessum lyfjum.

INCIVO inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 2,3 mg natríum í hverri töflu. Sjúklingar á natríumskertu fæði þurfa að hafa þetta í huga. Láttu lækinn vita ef þú þarft að hafa gát á saltneyslu þinni og vera á saltsnauðu mataræði.

3. Hvernig nota á INCIVO

Takið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Lækinn mun ákveða viðeigandi skammta fyrir þig:

Ráðla. Þur skammtur er:

- **3 töflur** af INCIVO **tvísvar sinnum á sólarhring (á morgnana og kvöldin) með mat.**

Heildarskammtur á sólarhring er 6 töflur.

eða

- **2 töflur** af INCIVO **á 8 klst. fresti með mat.** Heildarskammtur á sólarhring er 6 töflur.

Ef þú ert bæði með lifrabólgu C veirusýkingu og alnæmisveirusýkingu, og notar efavirenz, er ráðlagður skammtur **3 töflur** af INCIVO **á 8 klst. fresti með mat.**

INCIVO verður ávallt að taka með mat, þar sem það er mikilvægt til að fá rétt magn lyfs í líkamann. Ekki má minnka skammtinn af INCIVO. Gleypið töfluna heila. Ekki má tryggja, brjóta eða leysa töflurnar upp áður en þær eru gleypar. Láttu heilbrigðisstarfsmann vita ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila.

Skoðaðu skammtaleiðbeiningar fyrir peginterferon alfa og ribavírín í fylgiseðlum þessara lyfja vegna þess að INCIVO verður alltaf að taka í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú þarft aðstoð.

Taktu INCIVO með peginterferoni alfa og ribavíríni í 12 vikur. Heildartímalengd meðferðar með peginterferoni alfa og ribavíríni er á bilinu 24 til 48 vikur, en tímalengd meðferðar fer eftir svörun við meðferðinni og því hvort þú hefur fengið meðferð áður. Læknirinn mun láta mæla magn veirunnar í blóðinu í 4. og 12. viku til þess að ákveða hve lengi þú átt að vera á meðferð. Ráðlagður heildarmeðferðartími hjá sjúklingum sem hafa gengist undir lifrarígræðslu er 48 vikur. Fylgdu leiðbeiningum læknisins um tímalengd meðferðar.

Ef læknirinn stöðvar meðferð með INCIVO vegna aukaverkana eða vegna þess að meðferðin ber ekki árangur má ekki hefja meðferð með INCIVO að nýju.

Tappi með barnalæsingu fjarlægður



Plastglaðið er með skrúftappa með barnalæsingu sem opnast á eftir myndandi hátt:

- Þrýstið skrúftappanum niður á meðan skrúfað er rangsælis.
- Fjarlægjið afskrúfaða tappann.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um af INCIVO er tekið

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi án tafar.

Ef um ofskömmtun er að ræða gætir þú fengið ógleði, höfuðveik, mörugang, minnkaða matarlyst, bragðskynstruflanir og uppköst.

Ef gleymist að taka INCIVO

Ef þú tekur INCIVO tvisvar sinnum á sólarhring (á morgnana og kvöldin):

Takið tafarlaust þrjár töflur ef **innan við 6 klst.** eru liðnar frá því að taka átti lyfið. Takið töflurnar alltaf með mat. Ef liðnar eru **meira en 6 klst.** frá því að taka átti INCIVO á að sleppa þeim skammti og taka síðan næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú tekur INCIVO á 8 klst. fresti:

Takið tafarlaust tvær töflur ef **innan við 4 klst.** eru liðnar frá því að taka átti lyfið. Takið töflurnar alltaf með mat. Ef liðnar eru **meira en 4 klst.** frá því að taka átti INCIVO á að sleppa þeim skammti og taka síðan næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka INCIVO

Haltu áfram að taka INCIVO, nema læknirinn segi þér að hætta því, til að tryggja að lyfið haldi áfram að verka gegn veirunni. Ef læknirinn stöðvar meðferðina má ekki hefja meðferð með INCIVO að nýju.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Útbrot

Sjúklingar sem taka INCIVO fá oft útbrot með kláða. Venjulega eru útbrotin væg eða miðlungsmikil en þau geta verið, eða geta orðið, mjög mikil og/eða lífshættuleg. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sjúklingar fengið önnur einkenni ásamt útbrotunum en það getur bent til alvarlegra húðviðbragða.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð útbrot.

Hafðu einnig tafarlaust samband við lækinn:

- ef útbrot versna EÐA
- ef þú færð önnur einkenni ásamt útbrotum eins og:
 - hita
 - þreytu
 - þrota í andliti
 - eitlastækkarir EÐA
- ef þú færð dreifð útbrot og með flagnandi húð sem fylgt getur hiti, flensulík einkenni, sársaukafullar blöðrur á húð og blöðrur í munni, augum og/eða á kynfærum.

Læknirinn ætti að skoða útbrotin til að ákveða hvernig beri að meðhöndla þau. Læknirinn gæti stöðvað meðferðina. Ef læknirinn stöðvar meðferðina má ekki hefja meðferð með INCIVO að nýju.

Hafðu einnig samband við lækinn án tafar ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna:

- þreytu, máttleysi, mæði, sundl og/eða hraðan hjartslátt. Þessi einkenni geta bent til blóðleysis (fækkunar rauðra blóðkorna).
- yfirlið
- sársaukafulla liðbólgu, yfirleitt í fæti (þvagsýrugigt)
- sjóntruflanir
- blæðingu frá endaparmi
- þrota í andliti.

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með INCIVO er eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- fá rauð blóðkorn (blóðleysi)
- ógleði, niðurgangur, uppköst
- þrútnar æðar í endaparmi eða endaparmsopi (gyllinæð), verkur í endaparmsopi eða endaparmi
- húðútbrot og húðkláði.

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- sveppasýking í munni
- fáar blóðflögur, fækkun eitilfrumna (ákveðin gerð hvítra blóðkorna), minnkuð virkni skjaldkirtils, aukin þvagsýra í blóði, minnkað kalíum í blóði, aukið bilirúbín í blóði
- breytt bragðskyn
- yfirlið
- kláði við eða nálægt endaparmsopi, blæðingar við eða nálægt endaparmsopi eða endaparmi, smá rifa í húð umhverfis endaparmsop, sem getur valdið sársauka og/eða blæðingu þegar hafðar eru hægðir
- rauð, sprangin, purr, flagnandi húð (exem), útbrot með rauðri, sprunginni, flagnandi húð (flagnandi útbrot)
- þrota í andliti, þrota á handleggjum og/eða fótleggjum (bjúgur)
- óeðlilegt bragð af lyfinu.

Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum)

- kreatínínaukning í blóði
- sársaukafull bólga í liðum, yfirleitt í fæti (þvagsýrugigt)
- skemmdir á bakhluta augans (sjónu)
- bólga í endaparmsopi og endaparmi
- brisbólga
- alvarleg útbrot sem fylgt getur hiti, þreyta, þrota í andliti, eitlastækkarir, fjölgun eósínfíkla (ákveðin gerð hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru eða lungu (lyfjaútbrot með fjölgun eósínfíkla og útbreiddum einkennum)
- ofsakláði

- vökvaskortur. Einkenni vökvaskorts eru meðal annars aukinn þorsti, munnþurrkur, minnkað magn eða tíðni þvagláta og dökklitað þvag. Mikilvægt er að drekka vökva meðan á notkun INCIVO í samsettri meðferð stendur.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1.000 sjúklingum)

- dreifð, veruleg útbrot með flagnandi húð sem fylgt getur hiti, flensulík einkenni, blöðrur á munn, augum og/eða kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

Sjá einnig fylgiseðla fyrir peginterferon alfa og ribavirín varðandi aukaverkanir þessara lyfja.

5. Hvernig geyma á INCIVO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkingaflötum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

INCIVO töflur á að geyma í upprunalegu glasi. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Hvert glas inniheldur einn eða tvo þurrkpoka til að halda töflunum þurrum. Fjarlægjið ekki þurrkpokann úr glasinu. Þurrkpokann má ekki innbyrða.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða deygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

INCIVO inniheldur

Virka innihaldsefnið er telaprevir. Hver tafla af INCIVO inniheldur 375 mg af telapreviri.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni

hýprómellós, ásetat succinat, kalsíumvetnisfosfat (vatnsfrítt), örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, natriumlaurýlsúlfat, natríumkroskarmellósi, natríumsterylumarat

Töflum húði

polyvinyl alkóhól, macrogol, talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172)

Utlit INCIVO og pakkningastærðir

Filmahúðuð tafla. Gul hylkisлага tafla, u.þ.b. 20 mm að lengd, merkt með „T375“ á annarri hliðinni.

INCIVO er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 glas eða 4 glös í öskju. Hvert glas inniheldur einn eða tvo poka sem halda töflunum þurrum (þurrkefni).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Γεωφόρος 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 14
H-Budapest, 1123
Tel: +36 1 834 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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 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 7000

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτο.
Λεωφόρος Γιάννου Κρηνησιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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, ROMANIA
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 03 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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.