

Leeftijd 45 tot ≤ 65 jaar	73% (157/214)	39% (85/216)
Zwart	62% (16/26)	29% (8/28)
Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
HCV-RNA op <i>baseline</i> ≥ 800.000 IE/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV-genotype 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV-genotype 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Leverfibrose op <i>baseline</i>		
Geen fibrose, minimale fibrose, of portale fibrose	82% (237/290)	49% (140/288)
Fibrose met brugvorming	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirrose	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO gedurende 12 weken met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 24 of 48 weken;
Pbo/PR: placebo gedurende 12 weken met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken

Studie 111 (ILLUMINATE)

Studie 111 was een gerandomiseerde, open-label fase 3-studie, uitgevoerd bij therapie-naïeve patiënten. De studie was ontworpen om bij patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12 een vergelijking te maken tussen SVR-percentages bij behandeling met INCIVO gedurende 12 weken in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 24 weken (T12/PR24-schema) of 48 weken (T12/PR48-schema). Patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12 werden gerandomiseerd in week 20 om ofwel 24 weken ofwel 48 weken te worden behandeld met peginterferon alfa-2a en ribavirine. De primaire parameter was een beoordeling van non-inferioriteit, met een marge van -10,5%, van het 24-weken-schema ten opzichte van het 48-weken-schema, bij patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12.

De 540 geïncludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 19 tot 70); 60% van de patiënten was man; 32% had een body mass index ≥ 30 kg/m²; 14% was zwart, 10% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; 82% had een HCV-RNA-concentratie op *baseline* > 800.000 IE/ml; 16% had fibrose met brugvorming; 11% had cirrose; 72% had HCV genotype 1a; en 27% had HCV genotype 1b.

In totaal hadden 352 patiënten (65%) ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12. Tabel 9 toont de responspercentages. Bij patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12 was er geen extra voordeel om de behandeling met peginterferon alfa-2a en ribavirine voort te zetten tot 48 weken (verschil in SVR-percentages van 2%; 95%-betrouwbaarheidsinterval: -4%, 8%).

Behandelingsresultaat	Patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12		T12/PR Alle patiënten ^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-RNA < 25 IE/ml aan het eind van de behandeling	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Recidief	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO gedurende 12 weken met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 24 weken;

T12/PR48: INCIVO gedurende 12 weken met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken

^a Alle patiënten omvat de 322 patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12 en de 218 overige patiënten die in deze studie waren behandeld (118 die geen ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12 hadden en 100 die voor week 20 (wanneer randomisatie plaatsvond) met de studie stopten).

^b 95%-betrouwbaarheidsinterval.

Het SVR-percentages voor patiënten van het zwarte ras was 62% (45/73). Tabel 10 toont de SVR-percentages naar graad van leverfibrose op *baseline*.

Subgroep	Patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12		T12/PR Alle patiënten ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Geen fibrose, minimale fibrose, of portale fibrose	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (292/391)
Fibrose met brugvorming	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Cirrose	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO gedurende 12 weken met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 24 weken;

T12/PR48: INCIVO gedurende 12 weken met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken

^a Alle patiënten omvat de 322 patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12 en de 218 overige patiënten die in deze studie waren behandeld (118 die geen ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) in week 4 en week 12 hadden en 100 die voor week 20 (wanneer randomisatie plaatsvond) met de studie stopten).

Werkzaamheid bij reeds eerder behandelde volwassenen

Studie C216 (REALIZE)

Studie C216 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie uitgevoerd bij patiënten die met een eerdere behandeling met peginterferon alfa-2a en ribavirine of peginterferon alfa-2b en ribavirine geen SVR bereikten. De studie includeerde patiënten met een recidief na een eerdere behandeling (patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA aan het eind van een behandeling met een schema op basis van gepegyleerd interferon, maar met detecteerbaar HCV-RNA binnen 24 weken van de follow-up van de behandeling) en eerdere non-responders (patiënten die geen niet-detecteerbare HCV-RNA-concentraties hadden tijdens of aan het eind van een eerdere behandeling van ten minste 12 weken). De populatie non-responders bestond uit 2 subgroepen: voormalige partiële responders (afname in HCV-RNA in week 12 groter dan of gelijk aan $2 \log_{10}$, maar zonder dat ze aan het eind van de behandeling met een peginterferon en ribavirine ondetecteerbaar HCV-RNA hadden) en voormalige null responders (minder dan $2 \log_{10}$ afname in HCV-RNA in week 12 van de eerdere behandeling met peginterferon en ribavirine).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding 2:2:1 naar een van de drie behandelgroepen: gelijktijdige start (T12/PR48): INCIVO van dag 1 tot en met week 12; vertraagde start (T12(DS)/PR48): INCIVO van week 5 tot en met week 16; Pbo/PR48: placebo tot en met week 16. Bij alle behandelingschema's duurde de behandeling met peginterferon alfa-2a en ribavirine 48 weken.

De 562 geïncludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 21 tot 70); 70% van de patiënten was man; 26% had een body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% was zwart; 11% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; 89% had een HCV-RNA-concentratie op *baseline* $> 800.000 \text{ IE/ml}$; 22% had fibrose met brugvorming; 26% had cirrose; 54% had HCV genotype 1a en 46% had HCV genotype 1b.

In de T12(DS)/PR-groep waren de SVR-percentages 88% (124/141) voor mensen met een recidief na een eerdere behandeling, 56% (27/48) voor voormalige partiële responders en 33% (25/75) voor voormalige null responders. Tabel 11 toont de responspercentages voor de armen 'gelijktijdige start' (T12/PR48; het aanbevolen schema) en Pbo/PR48.

Tabel 11: Responspercentages: Studie C216		
Behandelingsresultaat	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Patiënten met een recidief na een eerdere behandeling ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Voormalige partiële responders ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Voormalige null responders ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV-RNA < 25 IE/ml aan het eind van de behandeling		
Patiënten met een recidief na een eerdere behandeling	87% (126/145)	63% (43/68)
Voormalige partiële responders	73% (36/49)	15% (4/27)
Voormalige null responders	39% (28/72)	11% (4/37)
Recidief		
Patiënten met een recidief na een eerdere behandeling	3% (4/126)	63% (27/43)
Voormalige partiële responders	17% (6/36)	0% (0/4)
Voormalige null responders	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO gedurende 12 weken, gevolgd door placebo gedurende 4 weken, in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken;

Pbo/PR48: placebo gedurende 16 weken in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken

^a $P < 0,001$, T12/PR t.o.v. Pbo/PR48. Het verschil in SVR-percentages (95%-betrouwbaarheidsinterval) tussen de T12/PR-groep en de Pbo/PR-groep was 63 (51, 74) voor mensen met een recidief na een eerdere behandeling, 46 (27, 66) voor voormalige partiële responders en 26 (13, 39) voor voormalige null responders.

^b 95%-betrouwbaarheidsinterval

Voor alle populaties in de studie (mensen met een recidief na een eerdere behandeling, voormalige partiële responders en voormalige null responders), waren de SVR-percentages hoger voor de T12/PR-groep dan voor de Pbo/PR48-groep door de verschillende subgroepen heen: geslacht, ras, etniciteit, body mass index, subtype van het HCV-genotype, HCV-RNA op *baseline* en de graad van leverfibrose. Tabel 12 toont de SVR-percentages uitgesplitst naar de graad van leverfibrose.

Tabel 12: SVR-percentages naar graad van leverfibrose bij aanvang: Studie C216		
Graad van leverfibrose	T12/PR	Pbo/PR48
Patiënten met een recidief na een eerdere behandeling		
Geen of minimale fibrose of portale fibrose	84% (68/81)	32% (12/38)
Fibrose met brugvorming	86% (31/36)	13% (2/15)
Cirroze	82% (23/28)	7% (1/15)
Voormalige partiële responders		
Geen of minimale fibrose of portale fibrose	79% (19/24)	18% (3/17)
Fibrose met brugvorming	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirroze	33% (6/18)	20% (1/5)
Voormalige null responders		
Geen of minimale fibrose of portale fibrose	31% (9/29)	6% (1/18)
Fibrose met brugvorming	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirroze	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO gedurende 12 weken, gevolgd door placebo gedurende 4 weken, in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken;

Pbo/PR48: placebo gedurende 16 weken in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken

Tabel 13 toont de SVR-percentages voor voormalige partiële responders en voormalige null responders op basis van de respons in week 4 (afname in HCV-RNA $< 1 \log_{10}$ of $\geq 1 \log_{10}$) in de T12(DS)/PR-groep.

Tabel 13: SVR-percentages op basis van de respons in week 4 (afname $< 1 \log_{10}$ of $\geq 1 \log_{10}$) in de T12(DS)/PR48-groep: Studie C216		
Eerdere behandelrespons	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	$< 1 \log_{10}$ afname in HCV-RNA in week 4	$\geq 1 \log_{10}$ afname in HCV-RNA in week 4
Voormalige partiële responders	56% (10/18)	63% (17/27)
Voormalige null responders	15% (6/41)	54% (15/28)

^a bevat alleen gegevens van patiënten met beschikbare gegevens over HCV-RNA in week 4

Studie 106 en studie 107

Studie 106 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 2-studie waarin patiënten werden geïncludeerd bij wie een eerdere behandeling met peginterferon alfa-2a en ribavirine of peginterferon alfa-2b en ribavirine faalde. Van degenen met een recidief na een eerdere behandeling in de T12/PR24-behandelgroep die ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) hadden in week 4 en week 12 van de behandeling, had 89% een SVR (25/28) en 7% een recidief.

Studie 107 was een open-label, rollover-studie voor patiënten die in de controlegroep van een fase 2-studie met telaprevir waren behandeld (placebo, peginterferon alfa-2a, en ribavirine) en die in die studie geen SVR bereikten. Van degenen met een recidief na een eerdere behandeling in de T12/PR24 behandelgroep die ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) hadden in week 4 en 12 van de behandeling, had 100% SVR (24/24).

Gebruik van peginterferon alfa 2a of 2b

In de gerandomiseerde, open-label fase 2a-studie C208 bij therapienaïeve patiënten werden twee types peginterferon alfa bestudeerd (2a en 2b).

Alle patiënten werden 12 weken behandeld met INCIVO in combinatie met de peginterferon alfa/ribavirine standaardbehandeling. De patiënten werden gerandomiseerd naar 1 van de 4 behandelgroepen:

- INCIVO 750 mg elke 8 uur met peginterferon alfa-2a 180 µg/week en ribavirine 1.000 of 1.200 mg/dag
- INCIVO 750 mg elke 8 uur met peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/week en ribavirine 800 of 1.200 mg/dag
- INCIVO 1.125 mg elke 12 uur met peginterferon alfa-2a 180 µg/week en ribavirine 1.000 of 1.200 mg/dag
- INCIVO 1.125 mg elke 12 uur met peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/week en ribavirine 800 of 1.200 mg/dag

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b en ribavirine werden gebruikt volgens de desbetreffende Samenvatting van de Productkenmerken. In week 12 eindigde de toediening van INCIVO en werden de deelnemers verder behandeld met enkel de standaardbehandeling. 73,8% (59/80) van de patiënten in de samengevoegde peginterferon alfa-2a-groep voldeed aan de criteria (ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) van week 4 tot en met week 20) voor de verkorte behandelduur met peginterferon/ribavirine van 24 weken, tegen 61,7% (50/81) van de patiënten in de samengevoegde peginterferon alfa-2b-groep.

Tabel 14: Samengevoegde responspercentages: studie C208		
Behandelresultaat	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
	SVR ^a	83,8 (67/80)
Virusdoorbraak	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Recidief	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO gedurende 12 weken in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 24 of 48 weken

T12/P(2b)R48: INCIVO gedurende 12 weken in combinatie met peginterferon alfa-2b en ribavirine gedurende 24 of 48 weken

^a 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil was (-10,8, 12,1)

^b De noemer (van de deling) was het aantal patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) aan het eind van de behandeling

Gegevens over de werkzaamheid op lange termijn

Studie 112 (EXTEND)

Een drie jaar durende follow-up-studie bij patiënten die SVR bereikten met een schema op basis van INCIVO toonde aan dat > 99% (122/123) van de patiënten de SVR-status gedurende de beschikbare follow-up-periode behield (mediane duur 22 maanden).

Werkzaamheid bij volwassenen met HCV/hiv-1-co-infectie

Studie 110

Studie 110 was een fase 2-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, uitgevoerd bij patiënten met chronische genotype 1 HCV/hiv-co-infectie, die geen eerdere behandeling hadden gehad voor hepatitis C. De patiënten kregen ofwel geen antiretrovirale therapie (CD4-aantal van ≥ 500 cellen/mm³), of ze werden behandeld met efavirenz of atazanavir/ritonavir in combinatie met tenofoviridisoproxilfumaraat en emtricitabine of lamivudine, waarbij hun hiv-infectie stabiel onder controle was (hiv-RNA < 50 kopieën/ml, CD4-aantal ≥ 300 cellen/mm³). De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel 12 weken INCIVO (750 mg elke 8 uur indien ingenomen in combinatie met atazanavir/ritonavir, tenofoviridisoproxilfumaraat, en emtricitabine of lamivudine OF 1.125 mg elke 8 uur indien ingenomen in combinatie met efavirenz, tenofoviridisoproxilfumaraat en emtricitabine), ofwel placebo. Alle patiënten kregen peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken. Van de 60 patiënten kregen er 55 ribavirine in een vaste dosis van 800 mg/dag en de overige 5 patiënten kregen een dosis ribavirine gebaseerd op het lichaamsgewicht. Op *baseline* hadden 3 (8%) patiënten fibrose met brugvorming en 2 (5%) patiënten hadden cirrose in de T12/PR48-arm. In de Pbo/PR-arm hadden 2 (9%) patiënten op *baseline* fibrose met brugvorming en geen enkele patiënt had op *baseline* cirrose. Tabel 15 laat de responspercentages zien voor de T12/PR48-arm en de Pbo/PR48-arm. Het responspercentage lag hoger in de Pbo/PR-arm dan dat gezien in andere klinische studies met peginterferon bitherapie (historische SVR-percentages < 36%).

Tabel 15: Responspercentages, Studie 110

Behandelresultaat	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Algehele SVR12-percentage ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Patiënten met een behandelingschema op basis van efavirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Patiënten met een behandelingschema op basis van atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Patiënten zonder antiretrovirale therapie	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO gedurende 12 weken met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken; Pbo/PR: placebo gedurende 12 weken, met peginterferon alfa-2a en ribavirine gedurende 48 weken

^a HCV-RNA < 25 IE/ml op het *follow-up*-tijdstip behorende bij week 12

Studie HPC3008

Studie HPC3008 was een open-label, fase 3b-studie uitgevoerd bij patiënten met chronische genotype 1 HCV/hiv-1-co-infectie die geen eerdere behandeling hadden gehad voor hepatitis C of die geen SVR hadden bereikt met eerdere behandeling met peginterferon alfa (2a of 2b) en ribavirine (waaronder patiënten met een eerder recidief, voormalige partiële responders en voormalige null responders). Patiënten moesten een hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml en een CD4-aantal > 300 cellen/mm³ hebben bij screening. Patiënten kregen INCIVO in een dosering van 750 mg elke 8 uur, behalve patiënten op een behandelingschema op basis van efavirenz die INCIVO in een dosering van 1.125 mg elke 8 uur kregen. Therapienaïeve patiënten of patiënten met een eerder recidief die niet-cirrotisch waren en een 'extended rapid virologic respons' (eRVR) bereikten, kregen 12 weken behandeling met

INCIVO plus peginterferon alfa-2a en ribavirine gevolgd door 12 weken behandeling met peginterferon alfa-2a en ribavirine (totale behandelduur van 24 weken). Therapienaïeve patiënten en patiënten met een eerder recidief die geen eRVR bereikten, voormalige partiële responders, voormalige null responders en alle cirrotische patiënten kregen 12 weken behandeling met INCIVO plus peginterferon alfa-2a en ribavirine gevolgd door 36 weken behandeling met peginterferon alfa-2a en ribavirine (totale behandelduur van 48 weken). Alle patiënten kregen een vaste ribavirine-dosis van 800 mg/dag. Antiretrovirale behandelingschema's bestonden uit efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirine, of darunavir/ritonavir in combinatie met tenofovir of abacavir en ofwel lamivudine of emtricitabine.

Het primaire doel van de studie was om de antiretrovirale werkzaamheid van INCIVO, peginterferon alfa-2a, en ribavirine te evalueren zoals gemeten door SVR12 bij patiënten met een HCV/hiv-1-co-infectie.

De 162 geïncludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 46 jaar (*range*: 20 tot 67 jaar), 78,4% van de patiënten was man; 6,8% had een *body mass index* ≥ 30 kg/m²; 4,3% was zwart; 1,9% was Aziatisch; 87,0% had op *baseline* een HCV RNA-niveau ≥ 800.000 IE/ml; 17,3% had fibrose met brugvorming; 13,0% had cirrose; 65,6% had HCV-genotype 1a; 33,8% had HCV-genotype 1b; 39,5% (n = 64) was HCV-therapienaïef; 17,9% (n = 29) waren patiënten met een eerder recidief; 11,1% (n = 18) waren voormalige partiële responders; 31,5% (n = 51) waren eerdere null responders. Mediaan (*range*) CD4-aantal cellen op *baseline* was 651 (277 tot 1.551 cellen/mm³).

Tabel 16 toont de responspercentages bij terapienaïeve patiënten en bij patiënten die eerder behandeld werden per subgroep (therapienaïeve patiënten, patiënten met een eerder recidief en voormalige non-responders).

Tabel 16: Behandelresultaat bij volwassen patiënten met genotype 1 HCV/hiv-1-co-infectie in studie HPC3008			
Behandelresultaat	Therapienaïeve patiënten N = 64 % (n/N)	Patiënten die eerder behandeld werden per subgroep	
		Patiënten met een eerder recidief N = 29 % (n/N)	Voormalige non-responders^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) op weken 4 en 12	57,3% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR bij patiënten met ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) op weken 4 en 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR bij patiënten zonder ondetecteerbaar HCV-RNA (doel niet gedetecteerd) op weken 4 en 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
SVR-percentages voor patiënten met of zonder cirrose			
Patiënten zonder cirrose	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Patiënten met cirrose	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Resultaten voor patiënten zonder SVR12			
Virologisch falen tijdens behandeling ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Recidief ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)

Overig ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)
---------------------	-------------	--------------	-------------

^a Voormalige non-responders omvat voormalige partiële responders en voormalige null responders.

^b Virologisch falen tijdens de behandeling was gedefinieerd als het bereiken van een virologische stopregel en/of het hebben van een virusdoorbraak.

^c Recidief was gedefinieerd als HCV-RNA \geq 25 IE/ml gedurende de *follow-up*periode na eerdere HCV-RNA < 25 IE/ml bij het geplande eind van de behandeling en het niet bereiken van SVR12.

^d Overig omvat patiënten met detecteerbaar HCV-RNA bij het werkelijke eind van de behandeling maar die geen virusdoorbraak hadden, en patiënten bij wie een HCV-RNA beoordeling ontbrak tijdens de geplande *follow-up*.

Levertransplantatiepatiënten

Studie HPC3006 was een open-label, fase 3b-studie bij therapienaïeve en eerder behandelde patiënten met een chronische HCV-genotype 1-infectie die voor de eerste keer een levertransplantatie hadden ondergaan en op een stabiel behandelingschema stonden met de immunosuppressiva tacrolimus of ciclosporine A. Er waren geen patiënten met cirrose van de donorlever. Patiënten werden met INCIVO behandeld in een dosering van 750 mg elke 8 uur. Alle patiënten begonnen met een dosis van 600 mg/dag ribavirine en 180 µg/week peginterferon alfa-2a. Alle patiënten werden 12 weken behandeld met INCIVO plus peginterferon alfa-2a en ribavirine, gevolgd door 36 weken behandeling met peginterferon alfa-2a en ribavirine (totale behandelingsduur van 48 weken).

De primaire doelstelling van de studie was het beoordelen van de antivirale werkzaamheid van INCIVO, peginterferon alfa-2a en ribavirine bij levertransplantatiepatiënten met een HCV-infectie, zoals gemeten door SVR12.

De 74 geïncludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 56 jaar (spreiding: 43 tot 68 jaar); 91,9% van de patiënten was man; 24,3% had een *body mass index* van \geq 30 kg/m²; 1,4% was zwart; 95,9% had HCV-RNA-concentraties bij baseline van \geq 800.000 IE/ml; 10,8% had fibrose met brugvorming; er waren geen patiënten met cirrose; 38,9% had HCV-genotype 1a; 58,3% had HCV-genotype 1b; 2,8% had HCV-genotype 1d; 21,6% had IL28B-genotype CC; 54,1% had IL28B-genotype CT; 24,3% had IL28B-genotype TT; 28,4% (n = 21) was HCV-therapienaïef; 71,6% (n = 53) was eerder behandeld [14,9% (n = 11) waren patiënten met een eerder recidief; 40,5% (n = 30) waren eerdere non-responders; 16,2% (n = 12) kon niet worden gecategoriseerd]; mediane periode sinds de levertransplantatie was 2,5 jaar (spreiding: 0,6 tot 9,5 jaar); 67,6% (n = 50) kreeg tacrolimus; 32,4% (n = 24) met ciclosporine A.

In tabel 17 worden de algehele responspercentages weergegeven voor therapienaïeve en eerder behandelde levertransplantatiepatiënten met een chronische HCV-genotype 1-infectie en per subgroep (patiënten behandeld met tacrolimus of ciclosporine A).

Behandelresultaat	Patiënten behandeld met tacrolimus N = 50 % (n/N)	Patiënten behandeld met ciclosporine A N = 24 % (n/N)	Alle patiënten N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Resultaten voor patiënten zonder SVR12			
Alle patiënten			
Virologisch falen tijdens behandeling ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Recidief ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Overige ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

-
- ^a Virologisch falen tijdens de behandeling werd gedefinieerd als een virologische stopregel of het hebben van een virusdoorbraak. NB: de virologische stopregels die in deze analyse van de behandelresultaten worden aangehouden, zijn feitelijke stopregels, d.w.z. dat ze zijn afgeleid van dispositie- en blootstellingsgegevens. Er werden dus geen wiskundige stopregels gebruikt, d.w.z. afgeleid van de HCV-RNA-gegevens.
- ^b Recidief werd gedefinieerd als het hebben van detecteerbaar HCV-RNA in plasma vanaf het geplande einde van de behandeling en verder nadat HCV-RNA eerder < 25 IE/ml was bij het geplande einde van de HCV-behandeling, en het niet bereiken van SVR12. De noemer (van de deling) is het aantal patiënten met HCV-RNA < 25 IU/ml bij het geplande einde van de behandeling of een ontbrekende HCV-RNA-beoordeling bij het geplande einde van de behandeling en HCV-RNA < 25 IE/ml tijdens de *follow-up* vanaf het geplande einde van de behandeling en verder.
- ^c Overige omvat patiënten met detecteerbaar HCV-RNA bij het feitelijke einde van de behandeling, maar die niet voldeden aan de definitie van virologisch falen tijdens de behandeling, en patiënten bij wie een HCV-RNA-beoordeling ontbrak tijdens de geplande *follow-up*.

Klinisch onderzoek naar het QT-interval

In twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en actief gecontroleerde studies, uitgevoerd om het effect op het QT-interval na te gaan, was telaprevir monotherapie in een dosis van 750 mg elke 8 uur niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op het QTcF-interval. In een van deze studies werd een telaprevirschema onderzocht van 1.875 mg elke 8 uur en was de voor placebo gecontroleerde maximale gemiddelde verlenging van de QTcF 8,0 msec (90%-BI: 5,1-10,9). De plasmaconcentraties in deze studie met de dosis telaprevir van 1.875 mg elke 8 uur, waren vergelijkbaar met die in studies bij patiënten met een HCV-infectie die telaprevir 750 mg elke 8 uur kregen in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met INCIVO in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met chronische hepatitis C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van telaprevir zijn onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij personen met een chronische HCV-infectie. Telaprevir kan oraal worden toegediend met voedsel als tabletten van 375 mg, 1.125 mg tweemaal daags (b.i.d.) gedurende 12 weken, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. Als alternatief kan telaprevir oraal worden toegediend met voedsel als tabletten van 375 mg, 750 mg iedere 8 uur (q8h) gedurende 12 weken, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. De blootstelling aan telaprevir is bij gelijktijdige toediening met peginterferon alfa en ribavirine hoger dan na toediening van alleen telaprevir.

De blootstelling aan telaprevir tijdens gelijktijdige toediening met ofwel peginterferon alfa-2a en ribavirine ofwel peginterferon alfa-2b en ribavirine is vergelijkbaar.

Absorptie

Telaprevir is oraal beschikbaar en wordt naar alle waarschijnlijkheid geabsorbeerd in de dunne darm. Er is geen bewijs voor absorptie in het colon. De maximale plasmaconcentraties na een eenmalige dosis telaprevir worden in het algemeen bereikt na 4 – 5 uur. *In-vitro*-studies uitgevoerd met menselijke Caco-2-cellen gaven aanwijzingen dat telaprevir een substraat is van P-glycoproteïne (P-gp).

De blootstelling aan telaprevir was vergelijkbaar, ongeacht of de totale dagelijkse dosis van 2.250 mg werd toegediend als 750 mg elke 8 uur (q8h) of als 1.125 mg tweemaal daags (b.i.d.). Op basis van populatiefarmacokinetische modellen van de *steady-state*-blootstelling aan telaprevir waren de *Geometric Mean Least Square Ratios* (90%-BI) van 1.125 mg tweemaal daags (b.i.d.) ten opzichte van 750 mg elke 8 uur (q8h) 1,08 (1,02; 1,13) voor AUC_{24,ss}, 0,878 (0,827; 0,930) voor C_{dal,ss}, en 1,18 (1,12; 1,24) for C_{max,ss}.

Als telaprevir werd ingenomen na een maaltijd met veel vet en veel calorieën (56 g vet, 928 kcal) was de blootstelling aan telaprevir met 20% verhoogd ten opzichte van inname na een standaardmaaltijd met een normale hoeveelheid calorieën (21 g vet, 533 kcal). In vergelijking met toediening na een standaardmaaltijd met een normale hoeveelheid calorieën was de blootstelling (AUC) met 73% verlaagd wanneer telaprevir op een lege maag werd ingenomen, met 26% na een maaltijd met weinig calorieën en veel eiwit (9 g vet, 260 kcal) en met 39% na een maaltijd met weinig calorieën en weinig vet (3,6 g vet, 249 kcal). Derhalve moet telaprevir met voedsel worden ingenomen.

Distributie

Telaprevir wordt voor ongeveer 59% tot 76% gebonden aan plasma-eiwitten. Telaprevir is voornamelijk gebonden aan alfa 1-zuur glycoproteïne en aan albumine.

Na orale toediening werd het schijnbare verdelingsvolume (V_d) geschat op 252 l, met een interindividuele variabiliteit van 72,2%.

Biotransformatie

Telaprevir wordt in sterke mate in de lever gemetaboliseerd via hydrolyse, oxidatie en reductie. In feces, plasma en urine werden diverse metabolieten gedetecteerd. Na herhaalde orale toediening bleken de R-diastereomeer van telaprevir (30 maal minder actief), pyrazinezuur en een metaboliet die reductie onderging op de α -ketoamide-binding van telaprevir (niet actief) de belangrijkste metabolieten van telaprevir te zijn.

CYP3A4 is gedeeltelijk verantwoordelijk voor het metabolisme van telaprevir. Andere enzymen zijn ook bij het metabolisme betrokken, zoals aldo-ketoreductases en andere proteolytische enzymen. Studies met recombinante humane CYP-supersomes toonden aan dat telaprevir CYP3A4 remt. In menselijke levermicrosomen werd een tijd- en concentratieafhankelijke remming van CYP3A4 door telaprevir waargenomen. *In vitro* werd geen relevante remming door telaprevir waargenomen van de iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, en CYP2E1. *In vitro* werd geen relevante inductie door telaprevir waargenomen van de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C en CYP3A iso-enzymen. Op basis van de resultaten van klinische geneesmiddelinteractiestudies (bijv. escitalopram, zolpidem, ethinylestradiol), kan inductie van metabole enzymen door telaprevir niet worden uitgesloten.

In-vitro-studies toonden aan dat telaprevir UGT1A9 of UGT2B7 niet remt. *In-vitro*-studies met recombinant UGT1A3 suggereren dat telaprevir dit enzym mogelijk remt. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk aangezien toediening van telaprevir samen met een enkelvoudige dosis buprenorfine, een partieel UGT1A3-substraat, aan gezonde volwassen personen niet leidde tot verhogingen in de blootstelling aan buprenorfine. Er werd geen relevante remming door telaprevir van alcohol dehydrogenase waargenomen *in vitro*. Voldoende hoge concentraties werden echter niet getest om intestinale inhibitie te kunnen uitsluiten.

Suppressie door telaprevir en VRT-127394 van CYP-enzymen gereguleerd via CAR, PXR en Ah nucleaire receptoren werd waargenomen *in vitro* in humane hepatocyten. Klinische geneesmiddelinteractiestudies met substraten van CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 en UGT1A1, UGT2B7 en UGT1A3 tonen geen klinisch relevante impact aan van de suppressie waargenomen *in vitro*. Voor andere enzymen en transporteiwitten (bijv. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP's) die gereguleerd worden door dezelfde nucleaire receptoren, is de mogelijke klinische impact onbekend.

Transporteiwitten

In-vitro-studies toonden aan dat telaprevir OATP1B1 en OATP2B1 remt.

In vitro werd geen relevante remming waargenomen door telaprevir van het organische kationtransporteiwit (OCT) OCT2.

Telaprevir is *in vitro* een zwakke remmer van de multidrug en toxine-extrusietransporteiwitten (MATE) MATE1 en MATE2-K met een IC₅₀ van respectievelijk 28,3 µM en 32,5 µM. De klinische implicaties van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

Eliminatie

Na toediening van een eenmalige orale dosis van 750 mg ¹⁴C-telaprevir aan gezonde personen werd 90% van de totale radioactiviteit binnen 96 uur na toediening teruggevonden in de feces, de urine en de uitgeademde lucht. De mediane teruggevonden hoeveelheden van de toegediende dosis radioactiviteit waren ongeveer 82% in de feces, 9% in uitgeademde lucht en 1% in urine. De bijdrage van onveranderd ¹⁴C-telaprevir aan de totale teruggevonden hoeveelheid radioactiviteit in de feces was 31,8% en die van VRT-127394 was 18,7%.

Na orale toediening werd de schijnbare totale klaring (Cl/F) geschat op 32,4 l/uur met een interindividuele variabiliteit van 27,2%. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na een eenmalige orale toediening van telaprevir 750 mg varieerde typisch van ongeveer 4,0 tot 4,7 uur. Bij *steady-state* is de effectieve halfwaardetijd ongeveer 9-11 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling (AUC) aan telaprevir steeg iets meer dan dosisproportioneel na eenmalig toediening van een dosis van 375 tot 1.875 mg met voedsel, mogelijk als gevolg van verzadiging van de afbraakroutes of efflux-transporteiwitten.

Verhoging van de dosering van 750 mg elke 8 uur tot 1.875 mg elke 8 uur in een onderzoek met herhaalde toediening leidde tot een minder dan proportionele stijging in de blootstelling aan telaprevir (namelijk ongeveer 40%).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van telaprevir werd gemeten na toediening van een eenmalige dosis van 750 mg aan HCV-negatieve personen met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min). De gemiddelde C_{max} en AUC van telaprevir waren respectievelijk 10% en 21% hoger dan bij gezonde personen (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Telaprevir wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. In *steady state* was de blootstelling aan telaprevir bij personen met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse A, score 5-6) 15% lager dan bij gezonde personen. Bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse B, score 7-9) was de blootstelling aan telaprevir in *steady state* 46% lager dan bij gezonde personen. Het effect op de ongebonden telaprevirconcentraties is onbekend (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Geslacht

Het effect van het geslacht op de farmacokinetiek van telaprevir werd onderzocht met populatiefarmacokinetische gegevens van fase 2- en fase 3-studies met INCIVO. Er is geen relevant effect van het geslacht vastgesteld.

Ras

Populatiefarmacokinetische analyse van INCIVO bij personen met een HCV-infectie gaf aanwijzingen dat de blootstelling aan telaprevir gelijkaardig was bij zwarten/Afro-Amerikanen en blanken.

Ouderen

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over het gebruik van INCIVO bij HCV-patiënten met een leeftijd ≥ 65 jaar en geen gegevens bij personen > 70 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Diertoxicologie en/of farmacologie

Bij ratten en honden was telaprevir geassocieerd met een reversibele vermindering van parameters voor rode bloedcellen gepaard met een regeneratieve respons. Bij zowel ratten als honden werden in de meeste studies verhogingen van AST/ALT waargenomen. Bij de ratten was de verhoging in ALT na herstel niet genormaliseerd. Histopathologische bevindingen in de lever waren gelijkaardig in ratten- en hondenonderzoeken, deze waren na herstel niet allemaal verdwenen. Bij ratten (maar niet bij honden) veroorzaakte telaprevir degeneratieve veranderingen aan de testes. Deze waren reversibel en hadden geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid. In het algemeen waren de blootstellingsniveaus bij dierfarmacologische en toxicologische studies laag in verhouding tot de waarden bij de mens.

Carcinogenese en mutagenese

Het carcinogene vermogen van telaprevir is niet onderzocht. Noch telaprevir noch de belangrijkste metaboliet brachten schade toe aan DNA bij onderzoek in een standaard reeks van mutageniteitsbepalingen, in aan- en afwezigheid van metabole activatie.

Verminderde vruchtbaarheid

Telaprevir had in onderzoek bij ratten geen effecten op de vruchtbaarheid of het aantal nakomelingen.

Embryo-fetale ontwikkeling

Telaprevir passeert de placenta gemakkelijk bij zowel ratten als muizen. Dit resulteert in een blootstellingsverhouding foetus: moeder van 19 - 50%. Telaprevir had geen enkel teratogeen effect bij ratten of muizen. In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten, werd een toename gezien van niet-levensvatbare foetussen. De dosering bij de dieren resulteerde niet in een blootstellingsmarge ten opzichte van de blootstelling bij de mens.

Uitscheiding in de melk

Wanneer toegediend aan lacterende ratten, waren de niveaus van telaprevir en zijn belangrijkste metaboliet in de melk hoger dan in plasma. De nakomelingen van de ratten die *in utero* waren blootgesteld aan telaprevir, vertoonden bij de geboorte normale lichaamsgewichten. Wanneer ze echter werden gevoed met melk van moedermieren die met telaprevir waren behandeld, was de toename van het lichaamsgewicht van de rattenjongen lager dan normaal (waarschijnlijk als gevolg van een vieze smaak). Na het spenen werd het gewicht van de rattenjongen weer normaal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

hypromellose
calciumwaterstoffosfaat (watervrij)
microkristallijne cellulose
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
natriumlaurylsulfaat
croscarmellose
natriumstearylfumaat

Filmomhulling van de tablet

polyvinylalcohol
macrogol
talk
titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Droogmiddel niet verwijderen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hogedensiteitpolyethyleen (HDPE) fles met 42 filmomhulde tabletten en voorzien van een polypropyleen (PP) kindveilige dop en afdichtingsfolie. Droogmiddel (één of twee zakjes) is toegevoegd.

INCIVO is beschikbaar in verpakkingen met 1 fles (in totaal 42 filmomhulde tabletten) of 4 flessen (in totaal 168 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/720/001 verpakking met 4 flessen
EU/1/11/720/002 verpakking met 1 fles

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2.).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de harde vergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

• **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal het formaat en de inhoud van het educatieve pakket voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg overeenkomen met de bevoegde nationale instantie vóór lancering in de lidstaat.

De vergunninghouder zal verzekeren dat alle artsen van wie verwacht wordt dat ze INCIVO zullen voorschrijven of gebruiken voorzien worden van een educatief pakket voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg met de volgende inhoud:

- De samenvatting van de productkenmerken
- De bijsluiter met informatie voor gebruikers
- De artsenbrochure

De artsenbrochure moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- Veiligheidsgegevens uit fase 2 en 3 over rash en ernstige bijwerkingen met betrekking tot de huid
- Incidentie van rash en ernstige huidreacties
- Gradering en behandeling van rash en ernstige huidreacties, in het bijzonder met betrekking tot de criteria voor de voortzetting of stopzetting van telaprevir en de andere componenten van de behandeling
- Afbeeldingen van rash overeenstemmend met verschillende graden van ernst

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS (verpakking met 1 fles)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INCIVO 375 mg filmomhulde tabletten
telaprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 375 mg telaprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

42 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Tabletten in hun geheel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/720/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN PRAKTIJK

incivo 375 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES (verpakking met 1 fles)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INCIVO 375 mg filmomhulde tabletten
telaprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 375 mg telaprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

42 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Tabletten in hun geheel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet verwijderen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/720/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS (verpakking met 4 flessen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INCIVO 375 mg filmomhulde tabletten
telaprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 375 mg telaprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

168 filmomhulde tabletten (4 flessen, elk met 42 tabletten)
De flessen mogen niet afzonderlijk worden gedistribueerd.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Tabletten in hun geheel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/1/720/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

incivo 375 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES (verpakking met 4 flessen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INCIVO 375 mg filmomhulde tabletten
telaprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 375 mg telaprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

42 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Tabletten in hun geheel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet verwijderen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/720/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

INCIVO 375 mg filmomhulde tabletten telaprevir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is INCIVO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is INCIVO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

INCIVO werkt tegen het virus dat een hepatitis C-infectie veroorzaakt, en wordt gebruikt om een chronische hepatitis C-infectie bij volwassen patiënten te behandelen (leeftijd 18–65 jaar), in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. INCIVO bevat een stof met de naam telaprevir en behoort tot de groep geneesmiddelen met de naam ‘NS3-4A proteaseremmers’. De NS3-4A proteaseremmer vermindert de hoeveelheid hepatitis C-virus in uw lichaam. INCIVO mag niet afzonderlijk worden ingenomen en moet worden ingenomen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine om er zeker van te zijn dat uw behandeling effect heeft. INCIVO kan worden gebruikt bij patiënten met een chronische hepatitis C-infectie die nooit eerder zijn behandeld of bij patiënten met een chronische hepatitis C-infectie die eerder zijn behandeld met een therapie op basis van interferon.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Zie de bijsluiters van peginterferon alfa en ribavirine voor een lijst van hun contra-indicaties (bijvoorbeeld door mannen en vrouwen te nemen maatregelen om zwangerschap te voorkomen), aangezien INCIVO moet worden gebruikt in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. Raadpleeg uw arts als u niet zeker bent van de contra-indicaties zoals die in de bijsluiters worden vermeld.

Gebruik INCIVO niet samen met een of meer van de volgende geneesmiddelen, aangezien deze het risico op ernstige bijwerkingen kunnen vergroten en/of de werking van INCIVO of het andere geneesmiddel kunnen beïnvloeden.

Geneesmiddel (naam van de werkzame stof)	Doel van het geneesmiddel
alfuzosine	voor behandeling van symptomen van een vergrote prostaat (alfa-1-adrenoreceptorantagonisten)
amiodaron, bepridil, kinidine, andere middelen tegen hartritmestoonissen uit klasse Ia of klasse III	voor behandeling van bepaalde stoornissen van het hart, zoals een onregelmatige hartslag (antiaritmica)
astemizol, terfenadine	voor behandeling van symptomen van allergie (antihistaminica)
rifampicine	voor behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose (middelen tegen mycobacteriën)
dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	voor behandeling van migraine en hoofdpijn (moederkoornalkaloïden)
cisapride	voor behandeling van bepaalde maagstoornissen (middelen die werken op de bewegingen van maag en darmen)
sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	een kruidenmiddel om angst te verminderen
atorvastatine, lovastatine, simvastatine	om de cholesterolconcentratie te verlagen (HMG-CoA-reductaseremmers)
pimozide	voor behandeling van psychiatrische stoornissen (neuroleptica)
sildenafil, tadalafil	sildenafil of tadalafil mag niet worden gebruikt voor behandeling van een hart-longziekte met de naam pulmonale arteriële hypertensie. Sildenafil en tadalafil worden ook voor andere doeleinden gebruikt. Zie hieronder bij 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'
quetiapine	voor behandeling van schizofrenie, manisch-depressieve (bipolaire) stoornis en ernstige depressieve stoornis
midazolam (via de mond ingenomen), triazolam (via de mond ingenomen)	om u beter te laten slapen en/of angst te verminderen (kalmerende middelen/slaapmiddelen)
carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne	voor de behandeling van epileptische aanvallen (antiepileptica)

Als u een van bovenstaande middelen gebruikt, vraag uw arts dan of u kunt overschakelen op een ander geneesmiddel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

INCIVO moet worden ingenomen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. Daarom is het heel belangrijk dat u ook de bijsluiters van die geneesmiddelen leest. Als u vragen hebt over uw geneesmiddelen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Zorg dat u de volgende punten controleert en zeg het tegen de arts die uw hepatitis C-virus (HCV) behandelt als één of meer van deze punten bij u van toepassing zijn.

- **Huiduitslag**
Patiënten die INCIVO gebruiken kunnen huiduitslag krijgen. Deze huiduitslag kan gepaard gaan met jeuk. Gewoonlijk is de huiduitslag licht of matig, maar de huiduitslag kan ook ernstig en/of levensbedreigend zijn of worden. **U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts** als u huiduitslag krijgt of als uw huiduitslag erger wordt. U mag niet opnieuw beginnen met INCIVO als uw arts de behandeling heeft beëindigd. **U moet zorgvuldig de informatie lezen onder Huiduitslag onder rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen.**
- **Bloedarmoede (een daling van uw aantal rode bloedcellen)**
Zeg het uw arts als u last hebt van vermoeidheid, zwakte, kortademigheid, een licht gevoel in uw hoofd en/of het gevoel dat uw hart hevig tekeer gaat. Dit kunnen symptomen van bloedarmoede zijn.
- **Hartproblemen**
Zeg het uw arts als u hartfalen, een onregelmatige hartslag, een langzame hartslag of een afwijking die te zien is op het electrocardiogram (ECG) met de naam 'lang QT-syndroom' hebt, of als iemand in uw familie een hartziekte heeft genaamd 'angeboren QT-syndroom'. Uw arts kan aanvullende controles aanvragen tijdens uw behandeling met INCIVO.
- **Leverproblemen**
Zeg het uw arts als u andere leverproblemen hebt gehad, zoals leverfalen. Teken daarvan kunnen zijn het geel worden van de huid of het wit van de ogen (geelzucht), een opgezwollen buik (ascites) of benen door vocht en bloeding uit opgezwollen aders (varices) in de slokdarm (oesofagus). Misschien onderzoekt uw arts eerst hoe ernstig uw leverziekte is voordat wordt besloten of u INCIVO mag gebruiken.
- **Infecties**
Zeg het uw arts als u een infectie hebt met hepatitis B, zodat uw arts kan beslissen of INCIVO voor u de juiste behandeling is.
- **Orgaantransplantatie**
Zeg het uw arts als u een transplantatie van de lever of van een ander orgaan hebt gehad of gaat krijgen, aangezien INCIVO in deze situatie misschien niet geschikt voor u is.

Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken alvorens de behandeling te beginnen en regelmatig tijdens uw behandeling:

- om te zien hoeveel virus er in uw bloed zit en te bepalen of u het type virus hebt (genotype 1) dat met INCIVO kan worden behandeld. Beslissingen over uw behandeling kunnen worden genomen op basis van de uitslagen van deze onderzoeken. Uw arts zal uw vroege respons op de behandeling controleren en bijhouden hoeveel virus er in uw bloed zit. Als uw behandeling niet werkt, kan uw arts stoppen met de geneesmiddelen. U mag niet opnieuw beginnen met INCIVO als de behandeling door uw arts is beëindigd.
- om te controleren of u bloedarmoede hebt (een afname van uw aantal rode bloedcellen).
- om te controleren of er veranderingen zijn in bepaalde hoeveelheden van uw bloedcellen of chemische stoffen in uw bloed. Deze zijn te zien aan de uitslagen van het bloedonderzoek. Uw arts zal deze aan u uitleggen. Voorbeelden zijn: aantallen bloedcellen, schildklierwaarden (een klier in uw hals die uw stofwisseling reguleert), lever- en nieronderzoeken.

INCIVO is maar bij een beperkt aantal patiënten van 65 jaar of ouder gebruikt. Als u bij deze leeftijdsgroep hoort, bespreek het gebruik van INCIVO dan met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

INCIVO mag niet worden gebruikt door kinderen of adolescenten, omdat het bij patiënten jonger dan 18 jaar niet voldoende is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

INCIVO kan invloed hebben op andere geneesmiddelen of andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op INCIVO. Gebruikt u naast INCIVO nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zeg het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

Geneesmiddel (naam van de werkzame stof)	Doel van het geneesmiddel
flecainide, propafenon	voor behandeling van bepaalde stoornissen van het hart, zoals een onregelmatige hartslag (antiaritmica)
alfentanil, fentanyl	voor behandeling van pijn (analgetica) of voor het opwekken van slaap tijdens een operatie
digoxine, intraveneus lidocaïne	voor behandeling van bepaalde stoornissen van het hart, zoals een abnormale hartslag (antiaritmica)
claritromycine, erytromycine, telitromycine, troleandomycine	voor behandeling van bacteriële infecties (antibiotica)
warfarine, dabigatran	om bloedstolsels te voorkomen (antistollingsmiddelen)
escitalopram, trazodon	voor behandeling van stemmingsstoornissen (antidepressiva)
metformine	voor behandeling van diabetes (antidiabetica)
domperidon	voor behandeling van misselijkheid en braken (antibraakmiddelen)
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	voor behandeling van schimmelinfecties (antischimmelmiddelen)
colchicine	voor behandeling van gewrichtsontsteking (middelen tegen jicht)
rifabutine	voor behandeling van bepaalde infecties (middelen tegen mycobacteriën)
alprazolam, midazolam via injectie	om u beter te laten slapen en/of angst te verminderen (benzodiazepines)
zolpidem	om u beter te laten slapen en/of angst te verminderen (niet-benzodiazepines)
amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nifedipine, verapamil	om de bloeddruk te verlagen (calciumkanaalblokkers)
maraviroc	voor de behandeling van hiv-infecties (CCR5-antagonist)
budesonide, fluticason via de neus of via inhalatie, dexamethason (via de mond of met een injectie)	voor de behandeling van astma of voor de behandeling van ontstekingsziekten en auto-immuunziekten (corticosteroïden)
bosentan	voor de behandeling van een hart-longziekte met de naam pulmonale arteriële hypertensie (endothelinereceptorantagonist)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	voor de behandeling van hiv-infecties (hiv-proteaseremmers)
abacavir, efavirenz, tenofoviridisoproxilfumaraat, zidovudine	voor de behandeling van hiv-infecties (reverse-transcriptaseremmers)
fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine	om de cholesterolconcentratie te verlagen (HMG-CoA-reductaseremmers)
alle soorten hormonale anticonceptiemiddelen ('de pil')	hormonale anticonceptiemiddelen

geneesmiddelen op basis van oestrogeen	hormoonaanvulling
ciclosporine, sirolimus, tacrolimus	om uw afweersysteem te onderdrukken (immunosuppressiva), geneesmiddelen die worden gebruikt bij bepaalde reumatische aandoeningen of om problemen met getransplanteerde organen te vermijden
salmeterol	voor het verbeteren van de ademhaling bij astma (bèta-agonisten via inhalatie)
repaglinide	voor de behandeling van type II-diabetes (bloedglucoseverlagend geneesmiddel)
methadon	voor de behandeling van afhankelijkheid van opiaten
sildenafil, tadalafil, vardenafil	voor behandeling van erectiestoornissen of voor behandeling van een hart-longziekte met de naam pulmonale arteriële hypertensie (PDE-5-remmers)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

INCIVO moet altijd samen met voedsel worden ingenomen. Het voedsel is belangrijk om de juiste concentraties van het geneesmiddel in uw lichaam te verkrijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u **zwanger** bent, mag u INCIVO niet gebruiken. INCIVO moet worden gebruikt in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. Ribavirine kan schade toebrengen aan uw ongeboren baby. Daarom is het absoluut noodzakelijk dat u alle voorzorgsmaatregelen neemt om tijdens deze behandeling niet in verwachting te raken.

Als u of uw vrouwelijke partner tijdens behandeling met INCIVO of de maanden daarna zwanger wordt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hieronder: Voorzorgsmaatregelen te nemen door mannen en vrouwen ter voorkoming van zwangerschap).

Als u **borstvoeding** geeft, moet u daarmee stoppen voordat u begint met het innemen van INCIVO. Het is niet bekend of telaprevir, de werkzame stof in INCIVO, wordt aangetroffen in de moedermelk.

Voorzorgsmaatregelen te nemen door mannen en vrouwen ter voorkoming van zwangerschap

Aangezien INCIVO moet worden gebruikt in combinatie met ribavirine, en omdat ribavirine zeer schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby, moeten zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten **extra voorzorgsmaatregelen** nemen om zwangerschap te voorkomen. Elke methode van geboortebepanking kan falen. Daarom moeten u en uw partner minstens twee effectieve methodes voor geboortebepanking toepassen **tijdens de behandeling met INCIVO en erna**. Raadpleeg na beëindiging van de behandeling met INCIVO de bijsluiter van ribavirine voor informatie over de vereisten met betrekking tot anticonceptie.

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en hun mannelijke partners

Een anticonceptiemiddel op basis van hormonen ('de pil') is mogelijk niet betrouwbaar tijdens de behandeling met INCIVO. Daarom moeten u en uw partner twee andere anticonceptiemethoden toepassen zolang u INCIVO gebruikt en tot twee maanden na het stoppen met dit geneesmiddel.

U moet de bijsluiters van peginterferon alfa en ribavirine lezen voor meer informatie.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige patiënten kunnen last hebben van flauwvallen of problemen met zien tijdens behandeling met INCIVO. Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen machines als u zich licht in het hoofd voelt of problemen hebt met zien terwijl u INCIVO gebruikt.

Zie ook de bijsluiters van peginterferon alfa en ribavirine.

INCIVO bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,3 mg natrium per tablet. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet. Raadpleeg uw arts als u moet letten op uw zoutinname en natriumarm moet eten.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Instructies voor juist gebruik

Uw arts zal beslissen welk doseringsschema geschikt is voor u.

Het aanbevolen doseringsschema is:

- **tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds) 3 INCIVO-tabletten met voedsel.** De totale dosis is 6 tabletten per dag,
of
- **elke 8 uur 2 INCIVO-tabletten met voedsel.** De totale dosis is 6 tabletten per dag.

Als u een infectie heeft met zowel hepatitis C en het humaan immunodeficiëntievirus, en u neemt efavirenz, is het aanbevolen doseringsschema **3 INCIVO-tabletten elke 8 uur met voedsel.**

U moet INCIVO altijd innemen met voedsel. Dit is belangrijk om de juiste concentratie van het geneesmiddel in uw lichaam te krijgen. U mag uw dosis INCIVO niet verlagen. Slik de tabletten in hun geheel door. Kauw er niet op, breek ze niet en los ze niet op voordat u ze doorslikt. Zeg het tegen uw arts als u moeite hebt met het doorslikken van de hele tabletten.

Aangezien een INCIVO-behandeling altijd moet worden gebruikt in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, moet u ook de doseringsinstructies in de bijsluiters van die geneesmiddelen controleren. Als u hulp nodig hebt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Neem INCIVO met peginterferon alfa en ribavirine 12 weken lang. De totale duur van de behandeling met peginterferon alfa en ribavirine varieert van 24 tot 48 weken, afhankelijk van uw respons op de behandeling en van het feit of u reeds eerder bent behandeld. Uw arts zal de hoeveelheid van het virus in uw bloed meten na 4 en na 12 weken, om de duur van uw behandeling te bepalen. De aanbevolen totale behandelingsduur voor patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, bedraagt 48 weken. Raadpleeg uw arts en volg de aanbevolen behandelingsduur.

Als uw arts INCIVO stopt vanwege bijwerkingen of omdat uw behandeling niet werkt, mag u niet opnieuw met INCIVO beginnen.

Hoe verwijdert u de kindveilige dop?



De plastic fles wordt geleverd met een kindveilige dop. U opent deze als volgt:

- Druk de plastic schroefdop naar beneden en draai hem tegelijk tegen de wijzers van de klok in.
- Neem dan de losse dop eraf.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts of apotheker onmiddellijk om advies te vragen.

In geval van overdosering kunt u last hebben van misselijkheid, hoofdpijn, diarree, verminderde eetlust, afwijkende smaak en overgeven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u INCIVO tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds) inneemt

Als u **binnen 6 uur** merkt dat u een dosis hebt overgeslagen, neem dan onmiddellijk drie tabletten. Neem de tabletten altijd met voedsel. Als u **na 6 uur** merkt dat u een dosis hebt overgeslagen, sla de inname dan over en neem de volgende doses als gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Indien u INCIVO iedere 8 uur inneemt

Als u **binnen 4 uur** merkt dat u een dosis hebt overgeslagen, neem dan onmiddellijk twee tabletten. Neem de tabletten altijd met voedsel. Als u **na 4 uur** merkt dat u een dosis hebt overgeslagen, sla de inname dan over en neem de volgende doses als gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Ga door met het innemen van INCIVO om er zeker van te zijn dat uw geneesmiddel tegen het virus blijft werken, tenzij uw arts u zegt te stoppen. U mag niet opnieuw beginnen met INCIVO als de behandeling door uw arts is beëindigd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, u krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Huiduitslag

Patiënten die INCIVO gebruiken, krijgen vaak een jeukende huiduitslag. Gewoonlijk is de uitslag licht tot matig, maar de uitslag kan ernstig en/of levensbedreigend zijn of worden. In zeldzame gevallen kunnen patiënten bij de uitslag andere symptomen hebben die een uiting kunnen zijn van een ernstige huidreactie.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u huiduitslag krijgt.

Raadpleeg uw arts ook onmiddellijk:

- als uw huiduitslag erger wordt OF
- als u andere symptomen krijgt bij de huiduitslag, zoals
 - koorts
 - vermoeidheid
 - een gezwollen gezicht
 - gezwollen lymfeklieren OF
- als u een uitgebreide huiduitslag hebt met een schilferende huid, mogelijk gepaard met koorts, griepachtige verschijnselen, pijnlijke huidblaren en blaren in de mond, ogen en/of geslachtsdelen.

Uw arts moet uw huiduitslag onderzoeken om vast te stellen hoe deze behandeld moet worden. Uw arts kan uw behandeling stoppen. U mag niet opnieuw beginnen met INCIVO als de behandeling door uw arts is beëindigd.

Raadpleeg uw arts ook onmiddellijk als u een van de volgende symptomen krijgt:

- vermoeidheid, zwakte, kortademigheid, licht gevoel in het hoofd en/of het gevoel dat het hart hevig tekeergaat. Dit kunnen symptomen zijn van bloedarmoede (een afname van uw aantal rode bloedcellen);
- flauwvallen;
- pijnlijke ontsteking van de gewrichten, meestal in de voeten (jicht);
- problemen met zien;
- bloeding uit de anus;
- gezwollen gezicht.

De frequentie van de bijwerkingen gerelateerd aan INCIVO staat hieronder.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede);
- misselijkheid, diarree, braken;
- gezwollen adertjes in de endeldarm of de anus (aambeien), pijn in de anus of de endeldarm;
- huiduitslag en jeuk van de huid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- schimmelinfectie in de mond;
- laag aantal bloedplaatjes, afname van het aantal lymfocyten (een bepaald type witte bloedcellen), verminderde activiteit van de schildklier, toename van urinezuur in uw bloed, afname van kalium in uw bloed, toename van bilirubine in uw bloed;
- veranderde smaak;
- flauwvallen;
- jeuk rond of bij de anus, bloeding rond of bij de anus of de endeldarm, een schurrie in de huid langs de anus dat tijdens de ontlasting pijn en/of bloeding kan veroorzaken;
- rode, gesprongen, droge, schilferige huid (eczeem), huiduitslag met rode, gesprongen, droge, schilferige huid (exfoliatieve huiduitslag);
- gezwollen gezicht, gezwollen armen en/of benen (oedeem);
- abnormale smaak van het product.

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- toename van creatinine in uw bloed;
- pijnlijke ontsteking van de gewrichten, meestal in de voeten (jicht);
- beschadiging van het netvlies achterin uw oog;
- ontsteking van de anus en de endeldarm;
- ontstoken alvleesklier (pancreas);
- ernstige huiduitslag, die gepaard kan gaan met koorts, vermoeidheid, gezwollen gezicht of lymfeklieren, toename van het aantal eosinofielen (een bepaald type witte bloedcellen), effecten op de lever, de nieren of de longen (een reactie die DRESS wordt genoemd);
- netelroos (urticaria);
- uitdroging. Tekenen en symptomen van uitdroging zijn toegenomen dorst, droge mond, verlaagde urinefrequentie of volume, en donker gekleurde urine. Het is belangrijk om voldoende vocht op te nemen door veel te drinken tijdens de INCIVO-combinatiebehandeling.

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- een uitgebreide ernstige huiduitslag met schilferende huid die gepaard kan gaan met koorts, griepachtige symptomen, blaren in de mond, op ogen en/of geslachtsdelen (stevens-johnsonsyndroom).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Zie ook de bijsluiters van peginterferon alfa en ribavirine voor de bijwerkingen die bij deze producten gemeld zijn.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

INCIVO-tabletten moeten in de oorspronkelijke fles worden bewaard. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Elke fles bevat één of twee zakjes met droogmiddel om de tabletten droog te houden. Haal dit droogmiddel niet uit de fles. Eet het droogmiddel niet op.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is telaprevir. Elke tablet INCIVO bevat 375 mg telaprevir.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

hypromellose-acetaat-succinaat, calciumwaterstoffosfaat (watervrij), microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat, croscarmellose-natrium, natriumstearylfumaraat

Filmomhulling van de tablet

polyvinylalcohol, macrogol, talk, titaniumdioxide (E171) geel ijzeroxide (E172)

Hoe ziet INCIVO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Filmomhulde tablet. Gele capsulevormige tabletten van ongeveer 20 mm lang, met 'T375' aan één kant.

INCIVO is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 fles of 4 flessen per doos. Elke fles bevat één of twee zakjes om de tabletten droog te houden (droogmiddel).

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Fabrikant

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

Nem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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 Esquinas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 122 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

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 Villetta
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
Pestovoks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Latvija

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

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 Solentuna
Tel: +46 8 526 50 00

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het (laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}).

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).