

















































3-studier økte total insidens og alvorlighetsgrad av utslett når INCIVO ble gitt sammen med peginterferon-alfa og ribavirin. Ved INCIVO-behandling ble det rapportert utslett (alle grader) hos 55 % av pasientene som fikk INCIVO kombinasjonsbehandling og 33 % av pasientene som fikk peginterferon-alfa og ribavirin.

Mer enn 90 % av utslettene var av lett eller moderat alvorlighetsgrad. Utslett rapportert ved INCIVO kombinasjonsbehandling ble vanligvis vurdert som kløende, eksematøse utslett, og omfattet mindre enn 30 % av kroppsoverflaten. Halvparten av utslettene oppsto i løpet av de første 4 ukene, men utslett kan oppstå når som helst under INCIVO kombinasjonsbehandling. Seponering av INCIVO kombinasjonsbehandling er ikke nødvendig ved lette og moderate utslett.

Se pkt. 4.4 for anbefalinger vedrørende overvåkning av utslett og seponering av INCIVO, ribavirin og peginterferon-alfa. Pasienter som får lette til moderate utslett bør kontrolleres for progresjonstegn, men progresjon forekom ikke hyppig (under 10 %). I kliniske studier fikk de fleste pasientene antihistaminer og topiske kortikosteroider. Utslett bedres etter fullført INCIVO-dosering og etter seponering, men det kan ta flere uker før det forsvinner.

#### *Anemi*

I placebokontrollerte fase 2- og 3-studier ble anemi (alle grader) rapportert hos 32,1 % av pasientene som fikk INCIVO kombinasjonsbehandling og 14,8 % av pasientene som fikk peginterferon-alfa og ribavirin. Dosereduksjon av ribavirin ble brukt for å håndtere anemi. 21,6 % av pasientene som fikk INCIVO kombinasjonsbehandling hadde behov for dosereduksjon av ribavirin grunnet anemi sammenlignet med 9,4 % av pasientene som fikk peginterferon-alfa og ribavirin alene. Erythropoiesestimulerende midler (ESAs) var vanligvis ikke tillatt, og ble kun brukt hos 1 % av pasientene i de kliniske fase 2- og 3-studiene. I de placebokontrollerte fase 2- og 3-studiene ble transfusjon rapportert i behandlingsfasen med INCIVO/placebo hos 2,5 % av pasientene som fikk INCIVO kombinasjonsbehandling og 0,7 % av pasientene som fikk kun peginterferon-alfa og ribavirin. Transfusjonsrate gjennom hele studieperioden var henholdsvis 4,6 % og 1,6 %. I placebokontrollerte fase 2- og 3-studier seponerte 1,9 % av pasientene på INCIVO alene som følge av anemi, og 0,9 % av pasientene seponerte INCIVO kombinasjonsbehandling som følge av anemi sammenlignet med 0,5 % av de som fikk peginterferon-alfa og ribavirin (se pkt. 4.4).

#### *Anorektale tegn og symptomer*

I kliniske studier var de fleste av disse hendelsene (f.eks. hemoroider, anorektalt ubehag, analkløe og rektalsvie) lette til moderate, svarte på medførte seponering av behandling og de opphørte etter fullført INCIVO-dosering.

#### Pasienter koinfisert med HIV-1

Den totale sikkerhetsprofilen til INCIVO hos pasienter koinfisert med HCV/HIV-1 (som enten ikke stod på antiretroviral behandling eller som stod på antiretroviral behandling), tilsvarte sikkerhetsprofilen hos pasienter som kun var infisert med HCV, unntatt hos pasienter som fikk atazanavir/ritonavir, som hyppig fikk en forbigående økning i indirekte bilirubinnivå (inkludert grad 3 til 4) i uke 2, som returnerte nesten til baseline-nivå i uke 12 (se pkt. 4.4).

#### Levertransplanterte pasienter uten cirrhose

Den totale sikkerhetsprofilen til INCIVO hos behandlingsnaive og tidligere behandlede HCV-1-infiserte pasienter som fikk levertransplantat og sto på et stabilt regime av tacrolimus eller cyclosporin A immunosuppressivum, tilsvarte generelt sikkerhetsprofilen til INCIVO hos pasienter uten anamnese med levertransplantasjon, selv om anemi ble rapportert hyppigere (55,4 % mot 32,1 % i sammenslåtte sikkerhetsdata fra fase 2-3) i INCIVO-behandlingsfasen. For å håndtere anemi ble det brukt en lavere startdose av ribavirin (600 mg/døgn) ved oppstart av INCIVO-behandling. I behandlingsfasen generelt ble ribavirindosen redusert ytterligere hos 36,5 % av pasientene, 41,9 % fikk ESAs og 21,6 % fikk blodtransfusjon (se pkt. 4.4 og 4.5, Immunosuppressiva).

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av INCIVO hos barn < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Den høyeste dokumenterte INCIVO-dosen som er gitt er 1875 mg hver 8. time i 4 dager hos friske forsøkspersoner. I den studien ble følgende vanlige bivirkninger rapportert hyppigere med 1875 mg hver 8. time sammenlignet med 750 mg hver 8. time: kvalme, hodepine, diaré, redusert appetitt, dysgeusi og oppkast.

Det finnes ingen spesiell antidot mot overdose med INCIVO. Behandling av overdosering med INCIVO består av generelle støttetiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Hvis indisert, kan eliminasjon av uabsorbert virkestoff oppnås ved oppkast eller ventrikkelskylling. Ventrikkelskylling bør kun utføres hvis dette kan gjøres innen en time etter inntak. Administrasjon av medisinsk kull kan også brukes for å bidra til å fjerne uabsorbert virkestoff.

Det er ikke kjent om telaprevir er dialyserbart ved peritoneal- eller hemodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AE11

#### Virkningsmekanisme

Telaprevir er en hemmer av HCV-NS3•4A-protease, som er nødvendig for virusreplikasjon.

#### In vitro-studier

##### *Telaprevirs aktivitet overfor HCV*

I en HCV-subtype 1b-replikontest var telaprevirs IC<sub>50</sub>-verdi overfor villtype HCV 0,354 µM tilsvarende en subtype 1a-infeksjons virustest IC<sub>50</sub> på 0,28 µM.

##### *Resistens*

HCV-varianter forbyttet med virologisk svikt under behandling eller tilbakefall ble undersøkt ved stedsrettet mutagenese ved replikontest. Variantene V36A/M, T54A/S, R155K/T og A156S ga lavt nivå av *in vitro*-resistens overfor telaprevir (3 til 25 ganger økning i telaprevir IC<sub>50</sub>), og variantene A156V/T og V36M+R155K ga høyt nivå av *in vitro*-resistens overfor telaprevir (> 25 ganger økning i telaprevir IC<sub>50</sub>). Replikonvarianter generert fra sekvenser fra pasienter viste tilsvarende resultater.

*In vitro* replikasjonskapasitet hos telaprevirresistente varianter var lavere enn hos villtypevirus.

##### Kryssresistens

Telaprevirresistente varianter ble testet for kryssresistens overfor representative proteasehemmere i HCV-replikonsystemet. Replikon med enkeltsubstitusjoner i posisjon 155 eller 156 og doble varianter med substitusjoner i posisjon 36 og 155 viste kryssresistens overfor alle undersøkte proteasehemmere med svært varierende følsomhet. Alle de undersøkte telaprevirresistente variantene forble fullstendig følsomme overfor interferonalfa, ribavirin og representative HCV-nukleoside og ikke-nukleoside polymerasehemmere i replikonsystemet. Det foreligger ingen data for ny behandling av pasienter som har hatt behandlingssvikt ved HCV-NS3-4A-proteasehemmerbasert behandling, som telaprevir, eller data for gjentatte kurer med telaprevirbehandling.



### Kliniske virologistudier

I kliniske fase 2- og 3-studier av telaprevir forekom pasienter som var behandlingsnaive eller hadde hatt behandlingssvikt ved tidligere behandling, med hovedsakelig telaprevirresistente varianter ved baseline (før behandling) sjelden (V36M, T54A og R155K < 1 % og T54S 2,7 %). Høy grad av telaprevirresistens ved baseline utelukker ikke vellykket behandling med telaprevir, peginterferon-alfa, og ribavirin. Omfanget av hovedsakelig telaprevirresistente varianter ved baseline er mest sannsynlig størst hos pasienter med dårlig interferonrespons, som f.eks. tidligere null-respondere.

Totalt 215 av 1169 pasienter behandlet med T12/PR i en klinisk fase 3-studie fikk virologisk svikt under behandling (n = 125) eller tilbakefall (n = 90). Basert på populasjonssekvenseringsanalyser av HCV hos disse 215 pasientene, ble utvikling av telaprevirresistente HCV-varianter påvist hos 105 (84 %) av de med virologisk svikt og 55 (61 %) av de med tilbakefall, og villtypevirus ble påvist hos 15 (12 %) av de med virologisk svikt og 24 (27 %) av pasienter med tilbakefall. HCV-sekvenseringsdata var ikke tilgjengelige for 16 (7 %) av pasientene. Sekvensanalyser av telaprevirresistente varianter viste substitusjoner i 4 posisjoner i NS3-4A-proteaseregionen, forenlig med telaprevirs virkningsmekanisme (V36A/M, T54A/S, R155K/T og A156S/T/V). I den kliniske fase 3-studien C211 var det ingen forskjell i type av oppståtte varianter mellom pasienter som fikk telaprevir 1125 mg to ganger daglig og pasienter som fikk telaprevir 750 mg hver 8. time. Tilsvarende andel av pasienter i de to behandlingsgruppene hadde telaprevirresistente varianter ved tidspunktet for svikt. Virologisk svikt under telaprevirbehandling var hovedsakelig forbundet med høyresistente varianter, og tilbakefall var hovedsakelig forbundet med lavresistente varianter eller villtypevirus.

Pasienter med HCV-genotype 1a hadde hovedsakelig enkelt- og kombinasjonsvarianter av V36M og R155K, mens pasienter med HCV-genotype 1b hovedsakelig hadde V36A, T54A/S- og A156S/T/V-varianter. Denne forskjellen skyldes sannsynligvis høyere genetisk barriere for V36M- og R155K-substitusjoner hos genotype 1b enn genotype 1a. Hos pasienter behandlet med telaprevir forekom virologisk svikt under behandling hyppigere hos pasienter med genotype 1a enn genotype 1b og hyppigere hos tidligere null-respondere enn hos andre populasjoner (behandlingsnaive, pasienter med tidligere tilbakefall, tidligere partielle respondere, se pkt. 5.1, Klinisk erfaring, Effekt hos tidligere behandlede voksne).

Resistensprofilen observert i studie HPC3008 hos pasienter koinfisert med HCV/HIV-1 tilsvarte resistensprofilen hos HCV-monoinfiserte pasienter.

Resistensprofilen observert i studie HPC3006 hos behandlingsnaive og tidligere behandlede HCV-1-infiserte levertransplantatmottakere som sto på et stabilt regime av tacrolimus eller ciklosporin A immunosuppressivum, tilsvarte resistensprofilen hos HCV-infiserte pasienter uten levertransplantat.

Oppfølgingsanalyse av INCIVO-behandlede pasienter som ikke oppnådde SVR, viste at populasjonen av villtypevirus økte og populasjonen av telaprevirresistente varianter ikke var målbar over tid etter avsluttet telaprevirbehandling. Av totalt 255 behandlingsnaive og tidligere behandlede pasienter fra fase 3-studiene 108, 111 og C216, hvor telaprevirresistente varianter hadde oppstått under behandling, hadde 152 (60 %) av pasientene ikke lenger resistente varianter som kunne påvises ved populasjonssekvensering (median oppfølging 10 måneder). Av de 393 resistente variantene påvist hos de 255 pasientene kunne 68 % av NS3-36-, 84 % av NS3-54-, 59 % av NS3-155-, 86 % av NS3-156- og 52 % av NS3-36M+NS3-155K-variantene ikke lenger påvises.

I en oppfølgingsstudie av 98 pasienter som var behandlingsnaive eller hadde hatt behandlingssvikt og som ble behandlet med et INCIVO-regime i en fase 2- eller fase 3-studie uten å oppnå SVR, kunne telaprevirresistente varianter ikke lenger påvises hos 85 % (83/98) av pasientene (median oppfølging 27,5 måneder). Klonsekvenseringsanalyse av en undergruppe av pasienter som hadde villtype HCV ved populasjonssekvensering (n = 20), med sammenligning av forekomst av resistente varianter før oppstart av telaprevirbehandling og ved oppfølging, viste at HCV-variantpopulasjonen hos alle pasienter hadde returnert til et nivå tilsvarende nivået før behandling. Median tid til at telaprevirresistente varianter ble ikke-målbare ved populasjonssekvensering var lengre for variantene NS3-36 (6 måneder), NS3-155 (9 måneder) og NS3-36M+NS3-155K (12 måneder), hovedsakelig

observert hos pasienter med genotype 1a enn for variantene NS3-54 (2 måneder) og NS3-156 (3 måneder), hovedsakelig observert hos pasienter med genotype 1b.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av INCIVO hos pasienter med genotype 1 kronisk hepatitt C ble undersøkt i fire fase 3-studier: 3 med behandlingsnaive pasienter og 1 med tidligere behandlede pasienter (pasienter med tilbakefall, partielle respondere og null-respondere). Pasientene i disse studiene (108, 111 og C216) hadde kompensert leversykdom, målbart HCV-RNA og leverhistopatologi forenlig med kronisk hepatitt C. INCIVO ble gitt i en dose på 750 mg hver 8. time, peginterferon-alfa-2a-dosen var 180 µg/uke og ribavirindosen var 1000 mg/døgn (pasienter som veide < 75 kg) eller 1200 mg/døgn (pasienter som veide ≥ 75 kg) med mindre annet var indisert. Plasmaverdier av HCV-RNA ble målt ved hjelp av COBAS® TaqMan® HCV-test (versjon 2.0) for bruk med High Pure-system. Testen hadde en nedre kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml.

I beskrivelsen av resultatene fra fase 3-studiene 108, 111 og C216, ble SVR, ansett som virologisk kurering, definert basert på HCV-RNA vurdering i studiens besøksvindu i uke 72, ved å bruke den siste målingen i vinduet. I tilfeller med manglende data innenfor besøksvinduet i uke 72, ble den siste HCV-RNA dataverdien fra uke 12 av oppfølgingen brukt. I tillegg ble kvantifiseringsgrensen på 25 IE/ml brukt til å bestemme SVR.

I beskrivelsen av resultatene fra fase 3-studiene C211, HPC3008 og HPC3009, ble SVR12, ansett som virologisk kurering, definert basert på HCV-RNA under nedre kvantifiseringsgrense (25 IE/ml), ved å bruke den siste målingen i besøksvinduet 12 uker etter planlagt behandlingsslutt.

### Effekt hos behandlingsnaive voksne

#### Studie C211

Study C211 var en randomisert, åpen fase 3-studie med behandlingsnaive pasienter som ble randomisert til én av to behandlingsgrupper: INCIVO 750 mg hver 8. time [T12(q8h)/PR] eller INCIVO 1125 mg to ganger daglig [T12(b.i.d.)/PR] i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin. Hovedmålet var å vise at T12(b.i.d.)/PR ikke var dårligere enn T12(q8h)/PR. Alle pasienter fikk 12 ukers behandling med INCIVO i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin. I uke 12 ble INCIVO-doseringen avsluttet, og pasientene fortsatte behandlingen med peginterferon-alfa-2a og ribavirin. Total behandlingsvarighet ble bestemt ut fra pasientens individuelle virusrespons på behandlingen. Dersom en pasient oppnådde ikke målbart HCV RNA i uke 4, var total behandlingsvarighet 24 uker. Ellers var total behandlingsvarighet 48 uker.

De 740 inkluderte pasientene hadde en median alder på 51 år (18 til 70 år), 60 % av pasientene var menn, 21 % hadde kroppsmassaindeks ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, 5 % var mørkhudede, 2 % var asiatiske, 85 % hadde baseline HCV RNA-nivå ≥ 800 000 IE/ml, 15 % hadde brodannende fibrose, 14 % hadde cirrhose, 57 % hadde HCV-genotype 1a og 43 % hadde HCV-genotype 1b.

SVR12-graden T12(b.i.d.)/PR-gruppen var 74 % (274/369) sammenlignet med 73 % (270/371) i T12(q8h)/PR-gruppen med 95 % konfidensintervall for forskjellen: -4,9 %, 12,0 %. Nedre grense for 95 % KI (-4,9 %) var høyere enn den forhåndsdefinerte marginen for å ikke være dårligere på -11 %, og derfor ble det vist at T12(b.i.d.)/PR ikke var dårligere enn T12(q8h)/PR. Tabell 5 viser responsgrad for T12(b.i.d.)/PR-gruppen og T12(q8h)/PR-gruppen.

<b>Behandlingsresultat</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	74 % (274/369)	73 % (270/371)
Ikke målbart HCV RNA i uke 4 <sup>a</sup>	69 % (256/369)	67 % (250/371)
Ikke målbart HCV RNA i uke 4 og 12	66 % (244/369)	63 % (234/371)
SVR hos pasienter med ikke målbart HCV RNA i uke 4 og 12	89 % (218/244)	89 % (209/234)

SVR hos pasienter som ikke hadde målbart HCV RNA i uke 4 og 12	45 % (56/125)	45 % (61/137)
<b>Pasienter uten SVR</b>	26 % (95/369)	27 % (101/371)
Virologisk svikt under behandling <sup>b</sup>	10 % (38/369)	10 % (36/371)
Tilbakefall <sup>c</sup>	8 % (23/300)	6 % (19/293)
Annet <sup>d</sup>	9 % (34/369)	12 % (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg to ganger daglig i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker  
T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg hver 8. time i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker

<sup>a</sup> Pasienter med planlagt total behandlingsvarighet på 24 uker.

<sup>b</sup> Virologisk svikt under behandling omfatter pasienter som oppfylte protokolldefinerte virologiske stoppkriterier og/eller fikk virusgjennombrudd.

<sup>c</sup> Tilbakefall ble definert som å ha under 25 IE/ml ved planlagt behandlingsslutt etterfulgt av HCV RNA  $\geq$  25 IE/ml ved siste observasjon i SVR-oppfølgingsperioden. Nevner ved beregning av tilbakefallsgrad representerer antall pasienter med respons ved behandlingsslutt (HCV RNA < 25 IE/ml).

<sup>d</sup> Annet omfatter pasienter med målbart HCV RNA ved planlagt behandlingsslutt som ikke hadde virusgjennombrudd, og pasienter med en manglende SVR-vurdering i den planlagte oppfølgingsperioden.

Tabell 6 viser SVR-grad etter IL28B-genotype og grad av leverfibrose ved baseline.

<b>Tabell 6: SVR-grad for pasientundergrupper: Studie C211</b>		
<b>Undergruppe</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>IL28B-genotype</b>		
CC	92 % (97/105)	87 % (92/106)
CT	67 % (139/205)	68 % (141/208)
TT	66 % (38/58)	65 % (37/57)
<b>Baseline leverfibrose</b>		
Ingen fibrose eller minimal fibrose	80 % (138/172)	79 % (140/177)
Portalfibrose	79 % (75/95)	80 % (68/85)
Brodannende fibrose	67 % (32/48)	64 % (38/59)
Cirrhose	54 % (29/54)	49 % (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg to ganger daglig i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker  
T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg hver 8. time i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker

#### Studie 108 (ADVANCE)

Studie 108 var en randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert fase 3-studie med behandlingsnaive pasienter. INCIVO ble gitt de første 8 behandlingssukene (T8/PR-regime) eller de første 12 behandlingssukene (T12/PR-regime) i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin gitt i 24 eller 48 uker. Pasienter som ikke hadde målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 fikk 24 ukers behandling med peginterferon-alfa-2a og ribavirin, og pasienter som hadde målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 fikk 48 ukers behandling med peginterferon-alfa-2a og ribavirin. Kontrollregimet (Pbo/PR) hadde en fastsett behandlingstid på 48 uker, med telaprevirmatchet placebo de første 12 ukene og peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker.

De 1088 inkluderte pasienter hadde en median alder på 49 år (18 til 69 år), 58 % av pasientene var menn, 23 % hadde kroppsmasseindeks  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, 9 % var mørkhudede, 11 % hadde hispano- eller latinoopphav, 77 % hadde baseline HCV-RNA-nivå  $\geq$  800 000 IE/ml, 15 % hadde brodannende fibrose, 6 % hadde cirrhose, 59 % hadde HCV-genotype 1a og 40 % hadde HCV-genotype 1b.

SVR-graden i T8/PR-gruppen var 72 % (261/364) ( $P < 0,0001$  sammenlignet med Pbo/PR48-gruppen). Tabell 7 viser responsgrad i de anbefalte T12/PR- og Pbo/PR48-gruppene.

<b>Behandlingsresultat</b>	<b>T12/PR N = 363 n/N (%)</b>	<b>Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)</b>
<b>SVR<sup>a</sup></b>	79 % (285/363) (74 %, 83 %) <sup>b</sup>	46 % (166/361) (41 %, 51 %) <sup>b</sup>
<b>Ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 (eRVR)</b>	58 % (212/363)	8 % (29/361)
SVR hos pasienter med eRVR	92 % (195/212)	93 % (27/29)
<b>Ingen eRVR</b>	42 % (151/363)	92 % (332/361)
SVR hos pasienter uten eRVR	60 % (90/151)	42 % (139/332)
<b>HCV-RNA &lt; 25 IE/ml ved behandlingsslutt</b>	82 % (299/363)	62 % (225/361)
<b>Tilbakefall</b>	4 % (13/299)	26 % (58/225)

T12/PR: INCIVO i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker

Pbo/PR: placebo i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

<sup>a</sup>  $P < 0,0001$ ; T12/PR sammenlignet med Pbo/PR48. Forskjellen i SVR-grad (95 % konfidensintervall) mellom T12/PR- og Pbo/PR-gruppene var 33 (26, 39).

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall

SVR-graden var høyere (absolutt forskjell på minst 28 %) i T12/PR-gruppen enn i Pbo/PR48-gruppen på tvers av undergrupper basert på kjønn, alder, rase, etnisk opphav, kroppsmasseindeks, subtype av HCV-genotype, baseline HCV-RNA (< 800 000, ≥ 800 000 IE/ml) og grad av leverfibrose. Tabell 8 viser SVR-grad for undergruppene av pasienter.

<b>Undergruppe</b>	<b>T12/PR</b>	<b>Pbo/PR</b>
Menn	78 % (156/214)	46 % (97/211)
45 til ≤ 65 år	73 % (157/214)	39 % (85/216)
Mørkhudede	62 % (16/26)	29 % (8/28)
Hispano Latino	77 % (27/35)	39 % (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	73 % (56/77)	44 % (38/87)
Baseline HCV-RNA ≥ 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)
Baseline leverfibrose		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	82 % (237/290)	49 % (140/288)
Brodannende fibrose	63 % (33/52)	35 % (18/52)
Cirrhose	71 % (15/21)	38 % (8/21)

T12/PR: INCIVO i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker

Pbo/PR: placebo i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

#### *Studie 111 (ILLUMINATE)*

Studie 111 var en randomisert, åpen fase 3-studie med behandlingsnaive pasienter. Studien var designet for å sammenligne SVR-grad hos pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 som ble behandlet med INCIVO i 12 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 uker (T12/PR24-regime) eller 48 uker (T12/PR48-regime). Pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 ble randomisert i uke 20 til 24 ukers eller 48 ukers behandling med peginterferon-alfa-2a og ribavirin. Hovedmålet var å vise at 24-ukersregimet ikke var dårligere enn 48-ukersregimet, med en margin på -10,5 %, hos pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12.

De 540 inkluderte pasientene hadde en median alder på 51 år (19 til 70 år), 60 % av pasientene var menn, 32 % hadde kroppsmasseindeks ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, 14 % var mørkhudede, 10 % hadde hispano- eller latinoopphav, 82 % hadde baseline HCV-RNA-nivå > 800 000 IE/ml, 16 % hadde brodannende fibrose, 11 % hadde cirrhose, 72 % hadde HCV-genotype 1a og 27 % hadde HCV-genotype 1b.

Totalt 352 (65 %) pasienter hadde ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12. Tabell 9 viser responsgrad. Hos pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 var det ingen tilleggseffekt av å forlenge behandlingen med peginterferon-alfa-2a og ribavirin til 48 uker (forskjell i SVR-grad 2 %, 95 % konfidensintervall: -4 %, 8 %).

<b>Tabell 9: Responsgrad: Studie 111</b>			
<b>Behandlingsresultat</b>	<b>Pasienter med ikke målbart HCV RNA i uke 4 og 12</b>		<b>T12/PR Alle pasienter<sup>a</sup> N = 540</b>
	<b>T12/PR24 N = 162</b>	<b>T12/PR48 N = 160</b>	
<b>SVR</b>	92 % (149/162) (87 %, 96 %) <sup>b</sup>	90 % (144/160) (84 %, 94 %) <sup>b</sup>	74 % (398/540) (70 %, 77 %) <sup>b</sup>
<b>HCV-RNA &lt; 25 IE/ml ved behandlingsslutt</b>	98 % (159/162)	93 % (149/160)	79 % (424/540)
<b>Tilbakefall</b>	6 % (10/159)	1 % (2/149)	4 % (19/424)

T12/PR24: INCIVO i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 uker

T12/PR48: INCIVO i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

<sup>a</sup> Alle pasienter omfatter de 322 pasientene med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 og de 218 andre pasientene behandlet i studien (118 som hadde målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 og 100 som avbrøt studien før uke 20, da randomisering fant sted).

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall

SVR-graden hos mørkhudede pasienter var 62 % (45/73). Tabell 10 viser SVR-grad basert på grad av leverfibrose ved baseline.

<b>Tabell 10: SVR-grad basert på grad av leverfibrose ved baseline: Studie 111</b>			
<b>Undergruppe</b>	<b>Pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12</b>		<b>T12/PR Alle pasienter<sup>a</sup></b>
	<b>T12/PR24</b>	<b>T12/PR48</b>	
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	96 % (109/124)	91 % (115/127)	77 % (302/391)
Brodannende fibrose	95 % (9/20)	86 % (18/21)	74 % (65/88)
Cirrhose	51 % (11/18)	92 % (11/12)	51 % (31/61)

T12/PR24: INCIVO i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 uker

T12/PR48: INCIVO i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

<sup>a</sup> Alle pasienter omfatter de 322 pasientene med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 og de 218 andre pasientene behandlet i studien (118 som hadde målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 og 100 som avbrøt studien før uke 20, da randomisering fant sted).

### Effekt hos tidligere behandlede voksne

#### Studie C216 (REALIZE)

Studie C216 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie med pasienter som ikke hadde oppnådd SVR ved tidligere behandling med peginterferon-alfa-2a og ribavirin eller peginterferon-alfa-2b og ribavirin. Studien inkluderte pasienter med tidligere tilbakefall (pasienter med ikke målbart HCV-RNA på slutten av behandling med et pegylert interferonbasert regime, men målbart HCV-RNA innen 24 uker med oppfølging etter behandling) og tidligere non-respondere (pasienter som hadde målbart HCV-RNA-nivå under eller på slutten av en tidligere kur på minst 12 ukers behandling). Non-responderpopulasjonen besto av 2 undergrupper: tidligere partielle respondere ( $\geq 2 \log_{10}$  reduksjon av HCV-RNA i uke 12, men som ikke oppnådde ikke målbart HCV-RNA på slutten av behandling med et peginterferon og ribavirin) og tidligere null-respondere ( $< 2 \log_{10}$  reduksjon av HCV-RNA i uke 12 ved tidligere behandling med peginterferon og ribavirin).

Pasientene ble randomisert i forholdet 2:2:1 til én av tre behandlingsgrupper: samtidig oppstart (T12/PR48): INCIVO fra dag 1 til uke 12, forsinket oppstart (T12(DS)/PR48): INCIVO fra uke 5 til uke 16, Pbo/PR48: placebo til uke 16. Alle behandlingsregimer hadde 48 ukers behandling med peginterferon-alfa-2a og ribavirin.

De 662 inkluderte pasientene hadde en median alder på 51 år (21 til 70), 70 % av pasientene var menn, 26 % hadde kroppsmasseindeks  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 5 % var mørkhudede, 11 % hadde hispano- eller latinoopphav, 89 % hadde baseline HCV-RNA-nivå  $> 800\,000$  IE/ml, 22 % hadde brodannende fibrose, 26 % hadde cirrhose, 54 % hadde HCV-genotype 1a og 46 % hadde HCV-genotype 1b.

SVR-grad i T12(DS)/PR-gruppen var 88 % (124/141) for pasienter med tidligere tilbakefall, 56 % (27/48) for tidligere partielle respondere og 33 % (25/75) for tidligere null-respondere. Tabell 11 viser responsgrad for gruppene med anbefalt samtidig oppstart (T12/PR48) og Pbo/PR48.

Behandlingsresultat	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
<b>SVR</b>		
Pasienter med tidligere tilbakefall <sup>a</sup>	84 % (122/145) (77 %, 90 %) <sup>b</sup>	22 % (15/68) (13 %, 34 %) <sup>b</sup>
Tidligere partielle respondere <sup>a</sup>	61 % (30/49) (46 %, 75 %) <sup>b</sup>	15 % (4/27) (4 %, 37 %) <sup>b</sup>
Tidligere null-respondere <sup>a</sup>	31 % (22/72) (20 %, 43 %) <sup>b</sup>	5 % (2/37) (1 %, 18 %) <sup>b</sup>
<b>HCV-RNA &lt; 25 IE/ml ved behandlingsslutt</b>		
Pasienter med tidligere tilbakefall	87 % (126/145)	63 % (43/68)
Tidligere partielle respondere	73 % (36/49)	15 % (4/27)
Tidligere null-respondere	39 % (28/72)	11 % (4/37)
<b>Tilbakefall</b>		
Pasienter med tidligere tilbakefall	23 % (4/126)	63 % (27/43)
Tidligere partielle respondere	17 % (6/36)	0 % (0/4)
Tidligere null-respondere	21 % (6/28)	50 % (2/4)

T12/PR48: INCIVO i 12 uker etterfulgt av placebo i 4 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

Pbo/PR48: placebo i 16 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

<sup>a</sup>  $P < 0,001$ , T12/PR sammenlignet med Pbo/PR48. Forskjellen i SVR-grad (95 % konfidensintervall) mellom T12/PR- og Pbo/PR-gruppen var 63 (51, 74) for pasienter med tidligere tilbakefall, 46 (27, 66) for tidligere partielle respondere og 26 (13, 39) for tidligere null-respondere.

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall

Hos alle populasjoner i studien (pasienter med tidligere tilbakefall, tidligere partielle respondere, tidligere null-respondere) var SVR-graden høyere i T12/PR-gruppen enn i Pbo/PR48-gruppen på tvers av undergrupper basert på kjønn, alder, rase, etnisk opphav, kroppsmasseindeks, subtype av HCV-genotype, baseline HCV-RNA og grad av leverfibrose. Tabell 12 viser SVR-grad basert på grad av leverfibrose.

Grad av leverfibrose	T12/PR	Pbo/PR48
<b>Pasienter med tidligere tilbakefall</b>		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	84 % (68/81)	32 % (12/38)
Brodannende fibrose	86 % (31/36)	13 % (2/15)
Cirrhose	82 % (23/28)	7 % (1/15)
<b>Tidligere partielle respondere</b>		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	79 % (19/24)	18 % (3/17)
Brodannende fibrose	71 % (5/7)	0 (0/5)
Cirrhose	33 % (6/18)	20 % (1/5)

<b>Tidligere null-respondere</b>		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	31 % (9/29)	6 % (1/18)
Brodannende fibrose	47 % (8/17)	0 (0/9)
Cirrhose	19 % (5/26)	10 % (1/10)

T12/PR48: INCIVO i 12 uker etterfulgt av placebo i 4 uker, i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

Pbo/PR48: placebo i 16 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

Tabell 13 viser SVR-grad for respons i uke 4 ( $< 1 \log_{10}$  eller  $\geq 1 \log_{10}$  reduksjon i HCV-RNA) for tidligere partielle respondere og for tidligere null-respondere i T12(DS)/PR-gruppen.

<b>Tabell 13: SVR-grad for respons i uke 4 (<math>&lt; 1 \log_{10}</math> or <math>\geq 1 \log_{10}</math> reduksjon) i T12(DS)/PR48-gruppen: Studie C216</b>		
Tidligere behandlingsrespons	T12(DS)/PR % (n/N) <sup>a</sup>	
	$< 1 \log_{10}$ reduksjon i HCV-RNA i uke 4	$\geq 1 \log_{10}$ reduksjon i HCV-RNA i uke 4
Tidligere partielle respondere	56 % (10/18)	63 % (17/27)
Tidligere null-respondere	15 % (6/41)	54 % (15/28)

<sup>a</sup> omfatter kun data for pasienter som hadde tilgjengelig uke 4 HCV-RNA

#### Studie 106 og studie 107

Studie 106 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 2-studie med pasienter som hadde hatt behandlingssvikt ved tidligere behandling med peginterferon-alfa-2a og ribavirin eller peginterferon-alfa-2b og ribavirin. Hos pasienter med tidligere tilbakefall i T12/PR24-gruppen som hadde ikke målbart HCV-RNA i behandlingsuke 4 og 12, var SVR-graden 89 % (25/28) og tilbakefallsgraden var 7 %.

Studie 107 var en åpen rollover-studie for pasienter som ble behandlet i kontrollgruppen (placebo, peginterferon-alfa-2a og ribavirin) i en fase 2-studie med telaprevir og ikke oppnådde SVR i fase 2-studien. Hos pasienter med tidligere tilbakefall i T12/PR24-gruppen som hadde ikke målbart HCV-RNA i behandlingsuke 4 og 12, var SVR-graden 100 % (24/24).

#### Bruk av peginterferon-alfa 2a eller 2b

To typer av peginterferon-alfa (2a og 2b) ble undersøkt i den åpne, randomiserte fase 2a-studien C208 med behandlingsnaive pasienter.

Alle pasienter fikk INCIVO i 12 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa/ribavirin standardbehandling. Pasienter ble randomisert til 1 av 4 behandlingsgrupper:

- INCIVO 750 mg hver 8. time med peginterferon-alfa-2a 180 µg/uke og ribavirin 1000 eller 1200 mg/døgn
- INCIVO 750 mg hver 8. time med peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/uke og ribavirin 800 eller 1200 mg/døgn
- INCIVO 1125 mg hver 12. time med peginterferon-alfa-2a 180 µg/uke og ribavirin 1000 eller 1200 mg/døgn
- INCIVO 1125 mg hver 12. time med peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/uke og ribavirin 800 eller 1200 mg/døgn

Peginterferon-alfa-2a/peginterferon-alfa-2b og ribavirin ble brukt i samsvar med relevante preparatomtaler. I uke 12 ble INCIVO-doseringen avsluttet og pasientene fortsatte med kun standardbehandling. 73,8 % (59/80) av pasientene i den sammenslåtte peginterferon-alfa-2a-gruppen oppfylte kriteriet (ikke målbart HCV-RNA fra uke 4 til uke 20) for forkortet 24 ukers peginterferon/ribavirin behandlingsvarighet mot 61,7 % (50/81) av pasientene i den sammenslåtte peginterferon-alfa-2b-gruppen.

	<b>T12P(2a)R48</b> N = 80 (%) n/N	<b>T12P(2b)R48</b> N = 81 (%) n/N
<b>Behandlingsresultat</b>		
SVR <sup>a</sup>	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Virusgjennombrudd	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Tilbakefall	8,1 (6/74 <sup>b</sup> )	4,2 (3/71 <sup>b</sup> )

T12P(2a)R48: INCIVO i 12 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker

T12P(2b)R48: INCIVO i 12 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uker

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

<sup>b</sup> Nevner var antall pasienter med ikke målbart HCV-RNA ved behandlingsslutt

#### Langtidseffektdata

##### *Studie 112 (EXTEND)*

En 3-årig oppfølgingsstudie med pasienter som oppnådde SVR med et INCIVO-basert regime viste at > 99 % (122/123) av pasientene opprettholdt sin SVR-status i oppfølgingsperioden (median 22 måneder).

#### Effekt hos voksne med HCV/HIV-1-koinfeksjon

##### *Studie 110*

Studie 110 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 2-studie med pasienter med kronisk genotype 1 HCV/HIV-koinfeksjon som var behandlingsnaive for hepatitt C. Pasientene stod enten ikke på antiretroviral behandling (CD4-tall  $\geq 500$  celler/mm<sup>3</sup>), eller hadde stabil kontrollert HIV (HIV-RNA < 50 kopier/ml, CD4-tall  $\geq 300$  celler/mm<sup>3</sup>) og ble behandlet med efavirenz eller atazanavir/ritonavir i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat og emtricitabin eller lamivudin. Pasientene ble randomisert til 12 uker med INCIVO (750 mg hver 8. time i kombinasjon med atazanavir/ritonavir, tenofovirdisoproksilfumarat og emtricitabin eller lamivudin ELLER 1125 mg hver 8. time i kombinasjon med efavirenz, tenofovirdisoproksilfumarat og emtricitabin) eller placebo. Alle pasientene fikk peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker. Femtifem av 60 pasienter fikk ribavirin i fast dose på 800 mg/døgn og de andre 5 pasientene fikk en vektbasert ribavirindose. Ved baseline hadde 3 (8 %) pasienter brodannende fibrose og 2 (5 %) pasienter hadde cirrhose i T12/PR48-gruppen. I Pbo/PR-gruppen hadde 2 (9 %) pasienter brodannende fibrose ved baseline og ingen pasienter hadde cirrhose ved baseline. Tabell 15 viser responsgrad i T12/PR48- og Pbo/PR48-gruppene. Responsgraden i Pbo/PR-gruppen var høyere enn det som er sett i andre kliniske studier med peginterferon biterapi (historisk SVR-grad < 36 %).

<b>Behandlingsresultat</b>	<b>T12/PR48</b> % (n/N)	<b>Pbo/PR</b> % (n/N)
Samlet SVR12-grad	74 % (28/38)	45 % (10/22)
Pasienter på et efavirenzbasert regime	69 % (11/16)	50 % (4/8)
Pasienter på et atazanavir/ritonavirbasert regime	80 % (12/15)	50 % (4/8)
Pasienter som ikke fikk antiretroviral behandling	71 % (5/7)	33 % (2/6)

T12/PR48: INCIVO i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

Pbo/PR: placebo i 12 uker med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker

HCV-RNA < 25 IE/ml i uke 12-oppfølgingsperioden

##### *Studie HPC3008*

Studie HPC3008 var en åpen fase 3b-studie med pasienter med kronisk genotype 1 HCV/HIV-1-koinfeksjon som var behandlingsnaive for hepatitt C eller ikke hadde oppnådd SVR ved tidligere behandling med peginterferon alfa (2a eller 2b) og ribavirin (inkludert pasienter med tidligere tilbakefall, tidligere partielle respondere og tidligere null-respondere). Pasientene skulle ha HIV-1 RNA < 50 kopier/ml og CD4-tall > 300 celler/mm<sup>3</sup> ved screening. Pasientene fikk INCIVO i en dose på 750 mg hver 8. time, unntatt pasienter som stod på et efavirenzbasert regime som fikk INCIVO i en dose på 1125 mg hver 8. time. Behandlingsnaive pasienter eller pasienter med tidligere tilbakefall som



var ikke-cirrotiske og oppnådde utvidet rask virologisk respons (eRVR), fikk 12 ukers behandling med INCIVO pluss peginterferon alfa-2a og ribavirin etterfulgt av 12 ukers behandling med peginterferon alfa-2a og ribavirin (total behandlingsvarighet 24 uker). Behandlingsnaive pasienter og pasienter med tidligere tilbakefall som ikke oppnådde eRVR, tidligere partielle respondere, tidligere null-respondere og cirrotiske pasienter fikk 12 ukers behandling med INCIVO pluss peginterferon alfa-2a og ribavirin etterfulgt av 36 ukers behandling med peginterferon alfa-2a og ribavirin (total behandlingsvarighet 48 uker). Alle pasientene fikk ribavirin i en fast dose på 800 mg/døgn. Antiretrovirale behandlingsregimer omfattet efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirin eller darunavir/ritonavir i kombinasjon med tenofovir eller abakavir og enten lamivudin eller emtricitabin.

Studiens hovedmål var å vurdere antiviral effekt av INCIVO, peginterferon alfa-2a og ribavirin hos HCV/HIV-1-koinfiserte pasienter målt som SVR12.

De 162 inkluderte pasientene hadde en median alder på 46 år (20 til 67 år), 78,4 % av pasientene var menn, 6,8 % hadde en kroppsmasseindeks  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 4,3 % var mørkhudede, 1,9 % var slaviske, 87,0 % hadde baseline HCV-RNA-nivå  $\geq 800\,000 \text{ IE/ml}$ , 17,3 % hadde brodannende fibrose, 13,0 % hadde cirrhose, 65,6 % hadde HCV-genotype 1a, 33,8 % hadde HCV-genotype 1b, 3,5 % (n = 64) var HCV-behandlingsnaive, 17,9 % (n = 29) hadde tidligere tilbakefall, 11,1 % (n = 18) var tidligere partielle respondere, 31,5 % (n = 51) var tidligere null-respondere. Median CD4-tall ved baseline var 651 (277 til 1551 celler/mm<sup>3</sup>).

Tabell 16 viser responsgrad hos behandlingsnaive pasienter og tidligere behandlede pasienter etter undergruppe (behandlingsnaive, med tidligere tilbakefall og tidligere non-respondere).

<b>Tabell 16: Behandlingsresultat hos voksne pasienter med genotype 1 HCV-infeksjon og HIV-1-koinfeksjon i studie HPC3008)</b>			
<b>Behandlingsresultat</b>	<b>Behandlingsnaive pasienter N = 64 % (n/N)</b>	<b>Tidligere behandlede pasienter etter undergruppe</b>	
		<b>Pasienter med tidligere tilbakefall N = 29 % (n/N)</b>	<b>Tidligere non-respondere<sup>a</sup> N = 69 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	64,1 % (41/64)	62,1 % (18/29)	49,3 % (34/69)
Ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12	57,8 % (37/64)	48,3 % (14/29)	42,0 % (29/69)
SVR hos pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12	82,8 % (31/37)	92,9 % (13/14)	89,7 % (26/29)
SVR hos pasienter som ikke hadde ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12	37,0 % (10/27)	33,3 % (5/15)	20,0 % (8/40)
<b>SVR-grad for pasienter med eller uten cirrhose</b>			
Pasienter uten cirrhose	65,5 % (38/58)	61,5 % (16/26)	52,6 % (30/57)
Pasienter med cirrhose	50,0 % (3/6)	66,7 % (2/3)	33,3 % (4/12)
<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>			
Virologisk svikt under behandling <sup>b</sup>	21,9 % (14/64)	3,4 % (1/29)	37,7 % (26/69)
Tilbakefall <sup>c</sup>	8,9 % (4/45)	5,3 % (1/19)	8,1 % (3/37)
Annet <sup>d</sup>	7,8 % (5/64)	31,0 % (9/29)	8,7 % (6/69)

<sup>a</sup> Tidligere non-respondere omfatter tidligere partielle respondere og tidligere null-respondere.

<sup>b</sup> Virologisk svikt under behandling ble definert som å oppfylle et virologisk stoppkriterium og/eller få virusgjennombrudd.

<sup>c</sup> Tilbakefall ble definert som å ha HCV-RNA  $\geq 25 \text{ IE/ml}$  i oppfølgingsperioden etter tidligere HCV RNA  $< 25 \text{ IE/ml}$  ved planlagt behandlingsslutt og ikke oppnå SVR12.

<sup>d</sup> Annet omfatter pasienter med målbart HCV-RNA ved behandlingsslutt som ikke hadde virusgjennombrudd, og pasienter med en manglende HCV-RNA-vurdering i den planlagte oppfølgingsperioden.

### Levertransplantatmottakere

Studie HPC3006 var en åpen, fase 3b-studie med behandlingsnaive og tidligere behandlede pasienter med kronisk genotype 1 HCV-infeksjon som var første gangs levertransplantatmottakere og sto på et stabilt regime av tacrolimus eller ciklosporin A immunsuppressivum. Ingen pasienter hadde cirrhose i levergraftet. Pasientene fikk INCIVO i en dose på 750 mg hver 8. time. Alle pasientene startet med en dose på 600 mg/døgn av ribavirin og 180 µg/uke av peginterferon alfa-2a. Alle pasientene fikk 12 ukers behandling med INCIVO pluss peginterferon alfa-2a og ribavirin etterfulgt av 36 ukers behandling med peginterferon alfa-2a og ribavirin (total behandlingsvarighet 48 uker).

Studiens hovedmål var å vurdere antiviral effekt av INCIVO, peginterferon alfa-2a og ribavirin hos HCV-infiserte levertransplantatmottakere målt som SVR12.

De 74 inkluderte pasientene hadde en median alder på 56 år (43 til 68 år), 91,9 % av pasientene var menn, 24,3 % hadde en kroppsmasseindeks  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 1,4 % var mørkhudede, 95,9 % hadde basenive HCV-RNA-nivå  $\geq 800$  000 IE/ml, 10,8 % hadde brodannende fibrose, ingen hadde cirrhose, 38,9 % hadde HCV-genotype 1a, 58,3 % hadde HCV-genotype 1b, 2,8 % hadde HCV-genotype 1d, 21,6 % hadde IL28B genotype CC, 54,1 % hadde IL28B genotype CT, 24,3 % hadde IL28B genotype TT, 28,4 % (n = 21) var HCV-behandlingsnaive, 71,6 % (n = 53) var tidligere behandlet [14,7 % (n = 11) hadde tidligere tilbakefall, 40,5 % (n = 30) var tidligere non-respondere, 16,2 % (n = 12) kunne ikke klassifiseres]; median tid fra levertransplantasjon var 2,5 år (0,6 til 9,5 år), 67,6 % (n = 50) fikk tacrolimus, 32,4 % (n = 24) fikk ciklosporin A.

Tabell 17 viser samlet responsgrad hos behandlingsnaive og tidligere behandlede levertransplantatmottakere med kronisk genotype 1 HCV-infeksjon etter undergruppe (pasienter som fikk tacrolimus eller ciklosporin A).

<b>Tabell 17: Behandlingsresultat hos genotype 1 HCV-infiserte levertransplantatmottakere (studie HPC3006)</b>			
<b>Behandlingsresultat</b>	<b>Pasienter som fikk tacrolimus N = 50 % (n/N)</b>	<b>Pasienter som fikk ciklosporin A N = 24 % (n/N)</b>	<b>Alle pasienter N = 74 % (n/N)</b>
SVR12	66 % (33/50)	83 % (20/24)	72 % (53/74)
<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>			
Alle pasienter			
Virologisk svikt under behandling <sup>a</sup>	12 % (6/50)	8 % (2/24)	11 % (8/74)
Tilbakefall <sup>b</sup>	11 % (4/37)	0	7 % (4/56)
Annet <sup>c</sup>	14 % (7/50)	8 % (2/24)	12 % (9/74)

<sup>a</sup> Virologisk svikt under behandling ble definert som å oppfylle et virologisk stoppkriterium eller få virusgjennombrudd. Merk at de virologiske stoppkriteriene som er brukt i denne analysen av behandlingsresultat, er reelle stoppkriterier, dvs. basert på distribusjons- og eksponeringsdata, i motsetning til matematiske stoppkriterier, dvs. basert på HCV-RNA-titert.

<sup>b</sup> Tilbakefall ble definert som å ha målbart HCV-RNA i plasma etter planlagt behandlingsslutt etter tidligere HCV-RNA  $< 25$  IE/ml ved planlagt HCV-behandlingslutt og ikke oppnå SVR12. Nevneren er antall pasienter med HCV-RNA  $< 25$  IE/ml ved planlagt behandlingsslutt eller en manglende HCV-RNA-vurdering ved planlagt behandlingsslutt og HCV-RNA  $< 25$  IE/ml i oppfølgingsperioden etter planlagt behandlingsslutt.

<sup>c</sup> Annet omfatter pasienter med målbart HCV-RNA ved behandlingsslutt som ikke oppfylte definisjonen virologisk svikt under behandling, og pasienter med en manglende HCV-RNA-vurdering i den planlagte oppfølgingsperioden.

### Kliniske studier av QT-tid

I to dobbeltblindede, randomiserte studier med placebo og aktiv kontroll gjennomført for å vurdere påvirkning av QT-tiden, var telaprevir monoterapi i en dose på 750 mg hver 8. time ikke forbundet med klinisk relevant påvirkning av QTcF-tiden. I en av disse studiene ble et regime med telaprevir 1875 mg hver 8. time undersøkt, og placebojustert, maksimal, gjennomsnittlig økning i QTcF var 8,0 msek (90 % KI: 5,1-10,9). Plasmakonsentrasjonen med telaprevirdosen 1875 mg hver 8. time som ble brukt i denne studien var sammenlignbar med den som ble observert i studier med HCV-infiserte

pasienter som fikk telaprevir 750 mg hver 8. time i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin.

### Pediatrik populasjon

Det er ikke gjennomført kliniske studier med pediatriske pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INCIVO i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen for kronisk hepatitt C (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Telaprevirs farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos friske, voksne forsøkspersoner og forsøkspersoner med kronisk HCV-infeksjon. Telaprevir kan gis oralt sammen med mat som 375 mg tabletter, 1125 mg to ganger daglig i 12 uker, i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin. Alternativt kan telaprevir gis oralt sammen med mat som 375 mg tabletter, 750 mg hver 8. time i 12 uker, i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin. Eksponering for telaprevir er høyere ved samtidig inntak av peginterferon-alfa og ribavirin enn etter inntak av telaprevir alene.

Telaprevireksponeringen er sammenlignbar ved samtidig inntak av peginterferon-alfa-2a og ribavirin og peginterferon-alfa-2b og ribavirin.

### Absorpsjon

Telaprevir er oralt tilgjengelig, absorberes sannsynligvis i tynttarmen uten holdepunkter for absorpsjon i tykktarmen. Maksimal plasmakonsentrasjon etter en enkeltdose av telaprevir oppnås vanligvis etter 4 – 5 timer. *In vitro*-studier med humane CaCo-2-celler har indikert at telaprevir er et P-glykoprotein (P-gp)-substrat.

Telaprevireksponeringen var lik uavhengig av om den totale døgndosen på 2250 mg ble gitt som 750 mg hver 8. time eller 1125 mg to ganger daglig. Basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller for telaprevireksponering ved steady-state, var det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold (90 % KI) for 1125 mg to ganger daglig mot 750 mg hver 8. time, 1,08 (1,02, 1,13) for  $AUC^{24,ss}$ , 0,878 (0,827, 0,930) for  $C^{trough,ss}$  og 1,18 (1,11, 1,24) for  $C^{max,ss}$ .

Eksponeringen for telaprevir økte med 20 % ved inntak etter et fett- og kaloririkt måltid (56 g fett, 928 kcal) sammenlignet med inntak etter et standardmåltid med normalt kaloriinnhold (21 g fett, 533 kcal). Sammenlignet med inntak etter et standardmåltid med normalt kaloriinnhold, ble eksponeringen (AUC) redusert med 73 % når telaprevir ble tatt på tom mage, med 26 % etter et måltid med lavt kaloriinnhold og høyt proteininnhold (9 g fett, 260 kcal) og med 39 % etter et fett- og kalorifattig måltid (5,6 g fett, 249 kcal). Telaprevir bør derfor tas sammen med mat.

### Distribusjon

Telaprevir er ca. 59 % til 76 % bundet til plasmaproteiner. Telaprevir bindes hovedsakelig til surt alfa 1-glykoprotein og albumin.

Etter oralt inntak er vanlig tilsynelatende distribusjonsvolum ( $V_d$ ) anslått til 252 liter, med en individuell variasjon på 72,2 %.

### Biotransformasjon

Telaprevir har omfattende levermetabolisme, som omfatter hydrolyse, oksidasjon og reduksjon. Flere metabolitter er påvist i feces, plasma og urin. Etter gjentatt oral administrasjon ble det funnet at telaprevirs R-diastereomer (30 ganger mindre aktiv), pyrazinoinnsyre og en metabolitt som gjennomgikk reduksjon i telaprevirs  $\alpha$ -ketoamidbinding (ikke aktiv) var telaprevirs hovedmetabolitter.

CYP3A4 er delvis ansvarlig for metabolismen av telaprevir. Andre enzymer er også involvert i metabolismen, som aldoketoreduktaser og andre proteolytiske enzymer. Studier med rekombinante humane CYP-supersomerer viste at telaprevir er en CYP3A4-hemmer, og telaprevir viste en tids- og

konsentrasjonsavhengig hemming av CYP3A4 i humane levermikrosomer. Det er vist at telaprevir ikke relevant hemmer isozymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 *in vitro*. Telaprevir viste ingen relevant induksjon av isoenzymene CYP1A2, CYP2B6, CYP2C og CYP3A *in vitro*. Basert på resultater fra kliniske legemiddelinteraksjonsstudier (f.eks. escitalopram, zolpidem, etinyløstradiol), kan induksjon av metabolismeenzymer forårsaket av telaprevir ikke utelukkes.

*In vitro*-studier har vist at telaprevir ikke hemmer UGT1A9 eller UGT2B7. *In vitro*-studier med rekombinant UGT1A3 indikerte at telaprevir kan hemme dette enzymet. Klinisk relevans av dette er usikker da telaprevir gitt sammen med en enkeltdose av buprenorfin, et delvis UGT1A3-substrat, til friske voksne forsøkspersoner ikke medførte økt buprenorfineksponering. Det ble ikke observert noen relevant hemming av alkoholdehydrogenase forårsaket av telaprevir *in vitro*. Det ble imidlertid ikke testet tilstrekkelig høye konsentrasjoner til å utelukke intestinal hemming.

Suppresjon av telaprevir og VRT-127394 på CYP-enzymene regulert via CAR, PXR og AhR nukleærreseptorer ble observert *in vitro* i humane hepatocytter. Kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med substrater av CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 og UGT1A1, UGT2B7 og UGT1A3 antyder ingen klinisk relevant påvirkning av suppresjonen som ble observert *in vitro*. Den potensielle kliniske påvirkningen er ukjent for andre enzymer og transportører (f.eks. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP-er) som reguleres av de samme nukleærreseptorene.

#### Transportproteiner

*In vitro*-studier viste at telaprevir er en hemmer av OATP1B1 og OATP2B1.

Ingen relevant hemming av telaprevir på den organiske kationtransportøren (OCT) OCT2 ble observert *in vitro*.

Telaprevir er en svak *in vitro* hemmer av MATE-transportørene (multilegemiddel- og toksinutdrivende transportører) MATE1 og MATE2-K med en IC<sub>50</sub> på henholdsvis 28,3 µM og 32,5 µM. De kliniske konsekvensene av dette finnes per i dag ikke kjent.

#### Eliminasjon

Etter administrasjon av en oral enkeltdose med 750 mg <sup>14</sup>C-telaprevir til friske forsøkspersoner ble 90 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces, urin og utåndingsluft innen 96 timer. Median gjenfinning av gitt radioaktiv dose var ca. 82 % i feces, 9 % i utåndingsluft og 1 % i urin. Uendret <sup>14</sup>C-telaprevir og VRT-127394 bidro til henholdsvis 31,8 % og 18,7 % av den totale radioaktiviteten som ble gjenfunnet i feces.

Etter oralt inntak er gjennomsnittlig totalclearance (Cl/F) anslått til 32,4 l/time med en inter-individuell variasjon på 27,2 %. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter en oral enkeltdose telaprevir på 750 mg varierer vanligvis fra ca. 4,0 til 4,7 timer. Ved steady-state er effektiv halveringstid ca. 9-11 timer.

#### Linearitet/ikke-linearitet

Eksponeringen (AUC) for telaprevir øker litt mer enn proporsjonalt med dosen etter enkeltdoser på 750 og 1875 mg sammen med mat, muligens på grunn av metning av metabolismeveier eller effluks-transportører.

En doseøkning fra 750 mg hver 8. time til 1875 mg hver 8. time i en studie med gjentatt dosering medførte mindre enn proporsjonal økning (dvs. ca. 40 %) av telaprevireksponeringen.

#### Spesielle populasjoner

##### Pediatrik populasjon

Data for den pediatrike populasjonen er ikke tilgjengelige.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Telaprevirs farmakokinetikk ble undersøkt etter en enkeltdose på 750 mg hos HCV-negative forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt). Gjennomsnittlig  $C_{\text{maks}}$  og AUC for telaprevir var henholdsvis 10 % og 21 % høyere enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Telaprevir metaboliseres hovedsakelig i lever. Steady-state telaprevireksponering var 15 % lavere hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, grad 5-6) enn hos friske forsøkspersoner. Steady-state telaprevireksponering var 46 % lavere hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, grad 7-9) enn hos friske forsøkspersoner. Effekt på ubundet telaprevirkonsentrasjon er ukjent (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Kjønn*

Effekt av forsøkspersonens kjønn på telaprevirs farmakokinetikk ble undersøkt ved hjelp av populasjonsfarmakokinetikkdata fra fase 2- og 3-studier med INCIVO. Det ble ikke påvist noen relevant effekt av hvilket kjønn forsøkspersonene var.

#### *Rase*

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser av INCIVO hos HCV-infiserte forsøkspersoner indikerte at telaprevireksponeringen var lik hos svarte/afroamerikanere og kaukasiere.

#### *Eldre*

Det er begrensede farmakokinetiske data på bruk av INCIVO hos HCV-pasienter  $\geq 65$  år og ingen data for forsøkspersoner > 70 år.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

Hos rotter og hunder var telaprevir forbundet med en reversibel reduksjon i røde blodcelleparametre ledsaget av en regenerativ respons. Hos både rotter og hunder er det observert AST/ALT-økning i de fleste studier, hvorav ALT-økning hos rotter ikke ble normalisert etter remisjon. Histopatologiske funn i lever var tilsvarende i rotte- og hundestudiene, og ikke alle ble fullt restituert etter remisjon. Hos rotter (men ikke hos hunder) medførte telaprevir degenerative testikkelforandringer som var reversible og ikke påvirket fertilitet. Generelt var eksponeringsnivåer lave i farmakologi- og toksikologistudier hos dyr i forhold til verdier hos mennesker.

#### *Karsinogenese og mutagenese*

Telaprevirs karsinogen potensial er ikke undersøkt. Hverken telaprevir eller hovedmetabolitten forårsaket DNA-skade da de ble testet i et standardoppsett av mutagenesetester, med og uten metabolsk aktivering.

#### *Nedsatt fertilitet*

Telaprevir påvirket ikke fertilitet eller fruktbarhet hos rotter.

#### *Embryoføtal utvikling*

Telaprevir passerer lett placenta hos både rotter og mus og gir en føtal:maternal eksponering på 19 – 50 %. Telaprevir hadde ikke teratogen potensial hos rotter eller mus. I en studie av fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos rotter ble det observert en økning i ikke levedyktige embryo. Doseringen av dyrene medførte ikke noen eksponeringsmargin sammenlignet med human eksponering.

#### *Utskillelse i melk*

Når det ble gitt til lakterende rotter var nivået av telaprevir og dets hovedmetabolitt høyere i melk enn i plasma. Rotteavkom eksponert for telaprevir in utero hadde normal kroppsvekt ved fødsel. Når de føret med melk fra telaprevirbehandlede mødre, hadde rotteavkom imidlertid lavere kroppsvektøkning enn normalt (sannsynligvis på grunn av smaksaversjon). Etter avvenning fikk rotteavkom igjen normal kroppsvektøkning.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### *Tablettkjerne*

hypromelloseacetatsuksinat  
kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)  
mikrokrystallinsk cellulose  
silika, kolloidal vannfri  
natriumlaurylsulfat  
krysskarmellosenatrium  
natriumstearylfumarat

#### *Tablettens filmdrasjering*

polyvinylalkohol  
makrogol  
talkum  
titandioksid (E171)  
jernoksid gult (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalboksen. Oppbevar boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Fjern ikke tørremidlet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med 42 filmdrasjerte tabletter og tilpasset kork av polypropylen (PP) med barnesikring og induksjonsforsegling. Tørremiddel (én pose eller to poser) er tilsatt.

INCIVO er tilgjengelig i pakninger inneholdende 1 boks (totalt 42 filmdrasjerte tabletter) eller 4 bokser (totalt 168 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/720/001 4-boks pakning

EU/1/11/720/002 1-boks pakning

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2011

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR PATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGS TILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

### • Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

### • Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver relevant påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### • Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med nasjonale myndigheter om innhold og format av utdannelsepakken til helsepersonell før lansering i hvert medlemsland.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle leger som forventes å forskrive eller bruke INCIVO, får en utdannelsepakke til helsepersonell som inneholder følgende:

- Preparatomtale
- Pakningsvedlegg
- Veiledning til legen

Veiledningen til legen bør inneholde følgende hovedpunkter:

- Sikkerhetsdata for utslett og alvorlige kutane reaksjoner fra fasene 2 og 3
- Forekomst av utslett og alvorlige kutane reaksjoner

- Gradering og håndtering av utslett og alvorlige kutane reaksjoner, spesielt med hensyn til kriteriene for fortsettelse eller seponering av telaprevir og de andre behandlingskomponentene
- Bilder av utslett i henhold til forskjellige graderinger

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNING, VEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE (1-boks pakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter  
telaprevir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSS TØRRELSE)**

42 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelg tablettene hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTSLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalboksen. Oppbevar boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/720/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

incivo 375 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS (1-boks pakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter  
telaprevir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELESE)**

42 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelg tablettene hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke ferdig før emidlet.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalboksen. Oppbevar boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/720/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE (4-boks pakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter  
telaprevir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSS TØRRELSE)**

168 filmdrasjerte tabletter (4 bokser à 42 tabletter)  
Boksene skal ikke utleveres hver for seg.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelg tablettene hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalboksen. Oppbevar boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/720/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

incivo 375 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS (4-boks pakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter  
telaprevir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSER)**

42 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelg tablettene hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke ferdig før emidlet.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalboksen. Oppbevar boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/720/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter telaprevir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva INCIVO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker INCIVO
3. Hvordan du bruker INCIVO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INCIVO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva INCIVO er og hva det brukes mot**

INCIVO motvirker viruset som forårsaker hepatitt C-infeksjon, og det brukes til behandling av kronisk hepatitt C-infeksjon hos voksne pasienter (18–65 år) i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin. INCIVO inneholder virkestoffet telaprevir og tilhører en gruppe legemidler som kalles 'NS3-4A-proteasehemmere'. NS3-4A-proteasehemmeren reduserer mengden av hepatitt C-virus i blodet ditt. INCIVO skal ikke tas alene, men skal tas sammen med peginterferon-alfa og ribavirin for å være sikker på at behandlingen virker. INCIVO kan brukes hos pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon som aldri tidligere er blitt behandlet eller kan brukes hos pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon som tidligere er blitt behandlet med et interferonbasert regime.

#### **2. Hva du må vite før du bruker INCIVO**

##### **Bruk ikke INCIVO**

- dersom du er allergisk overfor telaprevir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Se pakningsvedleggene til peginterferon-alfa og ribavirin for liste med tilstander hvor de ikke skal brukes (kontraindikasjoner) (f.eks. forholdsregler for menn og kvinner ved graviditet), da INCIVO skal brukes sammen med peginterferon-alfa og ribavirin. Rådfør deg med legen din hvis du er usikker på noen av kontraindikasjonene nevnt i pakningsvedlegget.

**Ikke ta INCIVO sammen med noen av følgende legemidler** da de kan øke faren for alvorlige bivirkninger og/eller påvirke måten INCIVO eller de andre legemidlene virker på:

<b>Legemiddel (navn på virkestoff)</b>	<b>Hensikt med legemidlet</b>
Alfuzosin	til behandling av symptomer på forstørret prostata (alfa-1-blokkere)
amiodaron, bepridil, kinidin, andre klasse Ia eller III antiarytmika	til behandling av visse hjertelidelser som hjerterytmeforstyrrelser (antiarytmika)
astemizol, terfenadin	til behandling av allergisymptomer (antihistaminer)
Rifampicin	til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose (antimykobakterielle midler)
dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	til behandling av migrene og hodepine (ergotderivater)
Cisaprid	til behandling av visse tilstander i magen (motilitetsregulerende midler)
johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	et naturlegemiddel til å dempe angst
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	til å senke kolesterolværet (HMG CoA-reduktasehemmere)
Pimozid	til behandling av psykiatriske tilstander (antipsykotika)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil eller tadalafil skal ikke brukes til behandling av en hjerte- og lungesykdom som kalles lungearteriehypertensjon. Det er andre bruksområder for sildenafil og tadalafil. Se punktet "Andre legemidler og INCIVO".
Kvetiapin	til behandling av schizofreni, bipolar lidelse og depressiv lidelse
midazolam (tatt via munnen), triazolam (tatt via munnen)	sovmidler og/eller angstdempende midler
karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	til behandling av epileptiske anfall (antiepileptika)

Rådfør deg med legen om å bytte til et annet legemiddel hvis du bruker noen av disse.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker INCIVO.

INCIVO skal tas sammen med peginterferon-alfa og ribavirin. Det er derfor viktig at du leser pakningsvedleggene til disse legemidlene også. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du har noen spørsmål om legemidlene dine.

Sjekk følgende punkter og informer legen som behandler din hepatitt C-virus (HCV) hvis noe av dette gjelder deg.

- Hudutslett  
Pasienter som tar INCIVO kan få hudutslett. Kløe kan være forbundet med utslettet. Utslettet er vanligvis lett eller moderat, men utslettet kan være eller bli alvorlig og/eller livstruende.  
**Kontakt lege omgående** hvis du får et utslett eller har utslett som forverres. Du skal ikke starte

med INCIVO igjen hvis legen din har avsluttet behandlingen. **Les informasjonen nøye under Utslett i pkt. 4 Mulige bivirkninger.**

- Anemi (reduisert antall røde blodceller)  
Informér legen hvis du opplever tretthet, svakhet, kortpustethet, ørhet og/eller hjertebank. Dette kan være symptomer på blodmangel.
- Hjerteproblemer  
Informér legen hvis du har hjertesvikt, uregelmessig hjerterytme, langsom hjerterytme, en unormal tilstand som vises på hjertereistreringen (EKG) og kalles "langt QT-syndrom" eller familiebakgrunn med en hjertelidelse som kalles "medfødt QT-syndrom".  
Legen kan foreslå tettere oppfølging mens du behandles med INCIVO.
- Leverproblemer  
Informér legen hvis du har hatt andre problemer med leveren som leversvikt. Tegn kan være gulning av huden eller øynene (gulsott), hevelse i magen (ascites) eller bena på grunn av væske og blødninger fra oppsvulmede vener i spiserøret (varicer). Legen kan vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før det avgjøres om du kan ta INCIVO.
- Infeksjoner  
Informér legen hvis du har hepatitt B-infeksjon slik at legen kan avgjøre om INCIVO passer for deg.
- Organtransplantasjon  
Informér legen hvis du har gjennomgått eller skal gjennomgå levertransplantasjon eller annen organtransplantasjon da INCIVO kanskje ikke er det rette for deg i denne situasjonen.

#### Blodprøver

Legen kommer til å ta blodprøver før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen:

- for å se hvor mye virus det er i blodet ditt og finne ut om du har den virustypen (genotype 1) som kan behandles med INCIVO. Bestemninger vedrørende din behandling kan tas på bakgrunn av resultatene av disse prøvene. Legen vil overvåke din første respons på behandlingen og hvor mye virus det er i blodet ditt. Hvis behandlingen ikke virker kan legen avbryte den. Hvis legen avbryter behandling med INCIVO skal den ikke startes igjen.
- for å sjekke om du har blodmangel (reduisert antall røde blodceller).
- for å se etter endringer i visse verdier relatert til dine blodceller eller blodets sammensetning. Blodprøvesvarene kan inneholde dette. Legen kommer til å forklare deg dette. Eksempler er: antall blodceller, mengde skjoldekjertelhormon (en kjertel i halsen som kontrollerer stoffskiftet), lever- og nyrefunksjon.

INCIVO har kun vært brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Diskuter bruk av INCIVO med legen hvis du er i denne aldersgruppen.

#### Barn og ungdom

INCIVO skal ikke brukes av barn eller ungdom da det ikke er tilstrekkelig undersøkt hos pasienter under 19 år.

#### Andre legemidler og INCIVO

INCIVO kan påvirke andre legemidler og andre legemidler kan påvirke INCIVO. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen hvis du bruker noen av følgende legemidler:



<b>Legemiddel (navn på virkestoff)</b>	<b>Hensikt med legemidlet</b>
flekainid, propafenon	til behandling av visse hjertelidelser som hjerterytmeforstyrrelser (antiarytmika)
alfentanil, fentanyl	til behandling av smerter (analgetika) eller til bruk ved operasjoner for å indusere søvn
digoksin, intravenøs lidokain	til behandling av visse hjertelidelser som hjerterytmeforstyrrelser (antiarytmika)
klaritromycin, erytromycin, telitromycin, troleandomycin	til behandling av bakterieinfeksjoner (antibakterielle midler)
warfarin, dabigatran	for å hindre blodpropp (antikoagulantia)
escitalopram, trazodon	til behandling av stemningslidelser (antidepressiva)
metformin	til behandling av diabetes (antidiabetika)
Domperidon	til behandling av oppkast og kvalme (antiemetika)
itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	til behandling av soppinfeksjoner (antimykotika)
Kolkisin	til behandling av inflammatorisk gikt (urinsyregikt)
Rifabutin	til behandling av visse infeksjoner (antimykobakterielle midler)
alprazolam, midazolam til injeksjon	sovemidler og/eller angstdempende midler (benzodiazepiner)
Zolpidem	sovemidler og/eller angstdempende midler (beroligende midler som ikke er benzodiazepiner)
amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	til å redusere blodtrykk (kalsiumblokkere)
maraviroc	til behandling av HIV-infeksjoner (CCR5-antagonist)
budesonid, inhalert/nasal flutikason, deksametason hvis det inntas via munnen eller ved injeksjon	til behandling av astma eller betennelsestilstander og autoimmune lidelser (kortikosteroider)
Bosentan	til behandling av en hjerte- og lungesykdom som kalles lungearteriehypertensjon (endotelinreseptorantagonist)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	til behandling av HIV-infeksjoner (HIV-proteasehemmere)
abakavir, efavirenz, tenofovirdisoproksilfumarat, zidovudin	til behandling av HIV-infeksjoner (reverstranskriptasehemmere)
fluvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin	til å senke kolesterolnivået (HMG CoA-reduktasehemmere)
alle typer hormonelle prevensjonsmidler ('p-piller')	hormonelle prevensjonsmidler
hormonbaserte legemidler	hormonerstatningsbehandling
sirolimus, sirolimus, tacrolimus	til å dempe immunsystemet (immundempende midler), legemidler som brukes ved enkelte revmatiske sykdommer eller for å unngå problemer med organtransplantasjoner
Salmeterol	til å lette åndedrettet ved astma (betaagonister til inhalasjon)
Repaglinid	til behandling av type II diabetes (blodsukkersenkende legemiddel)
Metadon	til behandling av opioidavhengighet (narkotika)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	til behandling av impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom som kalles lungearteriehypertensjon (PDE-5-hemmere)

### **Inntak av INCIVO sammen med mat og drikke**

INCIVO må alltid tas sammen med mat. Maten er viktig for å oppnå riktige nivåer av legemidlet i kroppen din.

### **Graviditet og amming**

Hvis du er **gravid** må du ikke ta INCIVO. INCIVO skal brukes sammen med peginterferon-alfa og ribavirin. Ribavirin kan skade fosteret. Det er derfor absolutt nødvendig at du tar alle forholdsregler for å unngå å bli gravid under denne behandlingen.

Kontakt lege omgående hvis du eller din kvinnelige partner blir gravid under INCIVO-behandling eller i de påfølgende månedene (se avsnittet "Forholdsregler ved graviditet" nedenfor).

Hvis du **ammer** må du slutte å amme før du begynner å ta INCIVO. Det er ukjent om telaprevir, virkestoffet i INCIVO, kan finnes i morsmelk hos mennesker.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### Forholdsregler for menn og kvinner ved graviditet

Da INCIVO skal brukes sammen med ribavirin, og ribavirin kan være svært skadelig for et foster, må både kvinnelige og mannlige pasienter utvise **spesiell forsiktighet** for å unngå graviditet. Enhver prevensjonsmetode kan svikte, og derfor må du og partneren din bruke minst to sikre prevensjonsmetoder **under behandling med INCIVO og etterpå**. Se pakningsvedlegget til ribavirin vedrørende videre prevensjonsbehov etter avsluttet behandling med INCIVO.

### Kvinnelige pasienter i fruktbar alder og deres mannlige partnere

Et hormonelt prevensjonsmiddel ('p-piller') er ikke nødvendigvis pålitelig ved behandling med INCIVO. Du og partneren din må derfor bruke to andre prevensjonsmetoder mens du tar INCIVO og i 2 måneder etter at du sluttet med dette legemidlet.

Du må lese pakningsvedleggene til peginterferon-alfa og ribavirin for ytterligere informasjon.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Enkelte pasienter kan oppleve besvimelse eller problemer med synet ved behandling med INCIVO. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du føler at du skal besvime eller får problemer med synet mens du tar INCIVO.

Se også pakningsvedleggene til peginterferon-alfa og ribavirin.

### **INCIVO inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 2,3 mg natrium per tablett, som bør tas i betraktning hos pasienter som er på en saltfattig diett. Informer legen dersom du må være forsiktig med saltinntaket og følge en natriumfattig diett.

## **3. Hvordan du bruker INCIVO**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Instrukser for riktig bruk**

Legen velger riktig doseringsplan for deg.

Den anbefalte doseringsplanen er:

- **3 tabletter INCIVO to ganger daglig (morgen og kveld) sammen med mat.** Totaldosen er 6 tabletter per dag.
- **eller**
- **2 tabletter INCIVO hver 8. time sammen med mat.** Totaldosen er 6 tabletter per dag.

Hvis du har både hepatitt C-virusinfeksjon og humant immunsviktvirusinfeksjon, og bruker efavirenz, er den anbefalte doseringsplanen **3 tabletter INCIVO hver 8. time sammen med mat**.

Du må alltid ta INCIVO sammen med mat da det er viktig å få riktig nivå av legemidlet i kroppen. Du må ikke redusere dosen av INCIVO. Svelg tablettene hele. Ikke tygg, del eller løs opp tablettene før du svelger dem. Informer helsepersonell hvis du har problemer med å svelge hele tabletter.

Da INCIVO alltid skal brukes sammen med peginterferon-alfa og ribavirin, skal du også sjekke pakningsvedleggene for doseringsinstruksjoner for disse legemidlene. Spør lege eller apotek hvis du trenger hjelp.

Ta INCIVO sammen med peginterferon-alfa og ribavirin i 12 uker. Total behandlingsvarighet av behandling med peginterferon-alfa og ribavirin varierer fra 24 til 48 uker avhengig av behandlingsrespons og om du har blitt behandlet før. Legen måler virusmengden i blodet i uke 4 og 12 for å bestemme behandlingsvarigheten. Anbefalt total behandlingsvarighet for pasienter som har fått et levertransplantat, er 48 uker. Sjekk med legen og følg anbefalt behandlingsvarighet.

Hvis legen avbryter behandling med INCIVO på grunn av bivirkninger eller fordi behandlingen ikke virker, skal du ikke starte med INCIVO igjen.

#### Fjerne den barnesikrede korken



Plastboksen har en kork med barnesikring og bør åpnes slik:

- Press skrukorken ned mens du vrir den mot klokken.
- Ta av korken.

#### Dersom du tar for mye av INCIVO

Rådfør deg med lege eller apotek omgående.

Ved overdosering kan du få kvalme, hodepine, diaré, redusert appetitt, smaksforstyrrelser og oppkast.

#### Dersom du har glemt å ta INCIVO

Dersom du tar INCIVO to ganger daglig (morgen og kveld)

Dersom du husker den glemte dosen **innen 6 timer** skal du ta tre tabletter omgående. Ta alltid tablettene sammen med mat. Dersom du husker den glemte dosen etter mer enn **6 timer** skal du droppe den og ta de neste dosene som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du tar INCIVO hver 8. time

Dersom du husker den glemte dosen **innen 4 timer** skal du ta to tabletter omgående. Ta alltid tablettene sammen med mat. Dersom du husker den glemte dosen etter mer enn **4 timer** skal du droppe den og ta de neste dosene som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

#### Dersom du avbryter behandling med INCIVO

Hvis ikke legen ber deg slutte, skal du fortsette å ta INCIVO for å sikre at legemidlet fortsetter å virke mot viruset. Du skal ikke starte med INCIVO igjen hvis legen har avbrutt behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

## Utslett

Pasienter som tar INCIVO får ofte et kløende hudutslett. Utslettet er vanligvis lett eller moderat, men utslettet kan være, eller kan bli, alvorlig og/eller livstruende. I sjeldne tilfeller kan pasienter få andre symptomer sammen med utslettet, som kan være tegn på en alvorlig hudreaksjon.

### Kontakt legen din omgående hvis du får et hudutslett.

#### Kontakt også lege omgående:

- hvis et hudutslett forverres, ELLER
- hvis du får andre symptomer sammen med et utslett som f.eks.:
  - feber
  - tretthet
  - hevelse i ansiktet
  - hovne lymfekjertler, ELLER
- hvis du får et utbredt utslett med hudavskalling som kan ledsages av feber, influensaliknende symptomer, smertefulle hudblærer og blærer i munn, øyne og/eller på kjønnsorganer.

Legen bør sjekke utslettet ditt for å avgjøre hvordan det skal behandles. Leger kan avbryte behandlingen. Du skal ikke starte med INCIVO igjen hvis legen har avbrutt behandlingen.

#### Kontakt også lege omgående hvis du får noen av følgende symptomer:

- tretthet, svakhet, kortpustethet, ørhet og/eller hjertebank. Dette kan være symptomer på blodmangel (reduert antall røde blodceller)
- besvimelse
- smertefull betennelse i ledd, vanligvis i foten (urinsyregikt)
- problemer med synet
- blødning fra endetarmsåpningen
- hevelse i ansiktet.

Hypligheten av bivirkningene forbundet med INCIVO er angitt nedenfor.

#### Svært vanlige bivirkninger (rammer flere enn 1 av 10 personer):

- lavt antall røde blodceller (blodmangel)
- kvalme, diaré, oppkast
- hovne blodårer i endetarmen eller endetarmsåpningen (hemoroider), smerter i endetarmsåpningen eller endetarmen,
- hudutslett og kløe i huden

#### Vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 10 personer):

- soppinfeksjoner i munnen
- lavt antall blodplater, redusert antall lymfocytter (en type hvite blodceller), redusert aktivitet i skjoldekjertelen, økt mengde urinsyre i blodet, redusert mengde kalium i blodet, økt mengde bilirubin i blodet
- smakstørstyrrelser
- besvimelse
- kløe rundt eller nær endetarmsåpningen, blødning rundt eller nær endetarmsåpningen eller endetarmen, en liten revne i huden som dekker endetarmsåpningen som kan medføre smerter og/eller blødning ved avføring
- rød, sprukken, tørr, flassende hud (eksem), utslett med rød, sprukken, tørr, flassende hud (eksfoliativt utslett)
- hevelse i ansiktet, hevelser i armer og/eller ben (ødem)
- unormal produktsmak.

#### Mindre vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 100 personer):

- økt mengde kreatinin i blodet
- smertefull betennelse i ledd, vanligvis i foten (urinsyregikt)
- skader i bakre del av øyet (netthinnen)

- betennelse i endetarmsåpningen og endetarmen
- betennelse i bukspyttkjertelen
- kraftig utslett, som kan ledsages av feber, tretthet, hovent ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofiler (en type hvite blodceller), påvirkning av lever, nyrer eller lunger (en reaksjon kalt DRESS)
- elveblest (urtikaria)
- dehydrering. Tegn og symptomer på dehydrering omfatter økt tørste, munntørrehet, redusert vannlatingshyppighet eller -volum og mørk urin. Det er viktig å innta rikelig med væske ved INCIVO kombinasjonsbehandling.

Sjeldne bivirkninger (rammer færre enn 1 av 1000 personer):

- et utbredt, kraftig utslett med avskalling av hud som kan ledsages av feber, influensaliknende symptomer, blemmer i munn, øyne og/eller kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

Se også pakningsvedleggene for peginterferon-alfa og ribavirin vedrørende bivirkninger rapportert med disse legemidlene.

## **5. Hvordan du oppbevarer INCIVO**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter ”Utl.dato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

INCIVO tabletter skal oppbevares i originalboksen. Oppbevar boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Hver boks inneholder én pose eller to poser med tørremiddel som skal holde tablettene tørre. Ta ikke dette tørremidlet ut av boksen. Ikke spis tørremidlet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammenheng av INCIVO**

Virkestoff er telaprevir. Hver INCIVO tablett inneholder 375 mg telaprevir.

Andre innholdsstoffer er:

#### *Tablettkjerne*

hypromelloseacetatsuksinat, kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt), mikrokrystallinsk cellulose, silika kolloidal vannfri, natriumlaurylsulfat, krysskarmellosenatrium, natriumstearylfumarat

#### *Tablett filmdrasjering*

polyvinylalkohol, makrogol, talkum, titandioksid (E171), jernoksid gult (E172)

### **Hvordan INCIVO ser ut og innholdet i pakningen**

Filmdrasjert tablett. Gule, kapselformede tabletter, ca. 20 mm lange, merket med “T375” på den ene siden.

INCIVO er tilgjengelig i pakninger inneholdende 1 boks eller 4 bokser pr. kartong. Hver boks inneholder én pose eller to poser med tørremiddel for å holde tablettene tørre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

#### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **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 97 82 82

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 63 38

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 700 0

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Johnson & Johnson Romania 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.  
S. martinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringstillatelse