

riktad mutagenes i HCV replicon-testet. Varianterna V36A/M, T54A/S, R155K/T, och A156S var förenade med en lägre grad av *in vitro*-resistens mot telaprevir (3- till 25-faldig ökning av IC₅₀-värdet för telaprevir) och A156V/T och V36M+R155K varianterna gav högre grad av *in vitro*-resistens mot telaprevir (> 25-faldig ökning av IC₅₀-värdet för telaprevir). Replicon-varianter genererade från sekvenser med ursprung i patienter visade liknande resultat.

Replikationskapaciteten *in vitro* hos telaprevirresistenta varianter var lägre än hos vildtypsvirus.

Korsresistens

Telaprevirresistenta varianter testades för korsresistens mot representativa proteashämmare i HCV replicon-systemet. Replika med enstaka substitutioner vid position 155 eller 156 och dubbla varianter med substitutioner på positionerna 36 och 155 visade korsresistens mot alla testade proteashämmare inom ett brett intervall av känslighet. Alla studerade telaprevirresistenta varianter förblev fullt känsliga för interferon alfa, ribavirin och representativa HCV nukleosid och icke-nukleosid polymerashämmare i replicon-systemet. Det finns inga kliniska data från patienter som re-behandlas efter att ha sviktat på en HCV NS3-4A-proteashämmarbaserad terapi, t.ex telaprevir. Inte heller finns det data på upprepade behandlingsomgångar med telaprevir.

Kliniska virologistudier

I kliniska fas II- och fas III-prövningar med telaprevir var det sällsynt med behandlingsnaiva patienter och patienter med tidigare behandlingssvikt där telaprevirresistenta varianter dominerade vid baseline (före behandling), (V36M, T54A och R155K < 1% och T54S 2,7%). Dominerande resistens vid baseline utesluter inte framgångsrik behandling med telaprevir, peginterferon alfa och ribavirin. Inverkan av dominerande telaprevir-resistenta varianter vid baseline är troligen störst hos patienter med dåligt behandlingssvar på interferon, som t ex hos tidigare null-responders.

Totalt 215 av 1 169 patienter behandlade med T12/PR (TNCrVO i 12 veckor tillsammans med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor) i en klinisk fas III-studie uppvisade virologisk svikt under behandling (n = 125) eller relaps (n = 90). Baserat på populationssekvensanalyser av HCV hos dessa 215 patienter, upptäcktes uppkomst av telaprevirresistenta HCV-varianter hos 105 (84%) av de med virologisk svikt och hos 55 (61%) av dem med relaps. Vildtypsvirus påvisades hos 15 (12%) av patienterna med virologisk svikt och hos 24 (27%) av dem med relaps. HCV-sekvenseringsdata fanns inte tillgängliga för 16 (7%) patienter. Sekvensanalys av telaprevirresistenta varianter ledde till identifiering av substitutioner på 4 positioner i regionen för NS3 4A-proteas, vilket stämmer överens med verkningsmekanismen för telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T och A156S/T/V). I fas III-studien C211 var det ingen skillnad i typen av uppkomna varianter mellan patienter som fick telaprevir 1 125 mg två gånger dagligen och patienter som fick telaprevir 750 mg var 8:e timme. Liknande andelar patienter i båda behandlingsgrupperna hade telaprevirresistenta varianter vid tiden för svikt. Virologisk svikt under behandling med telaprevir var främst förknippad med höggradigt resistenta varianter och relaps var oftast associerat med låggradigt resistenta varianter eller vildtypsvirus.

Patienter med HCV-genotyp-1a uppvisade övervägande enkel- och kombinationsvarianter av V36M och R155K, medan patienter med HCV-genotyp-1b huvudsakligen uppvisade varianterna V36A, T54A/S, och A156S/T/V. Denna skillnad beror sannolikt på den högre genetiska barriären för V36M och R155K substitutionerna hos genotyp-1b än hos genotyp-1a. Bland patienter som behandlades med telaprevir var virologisk svikt vanligare hos patienter med genotyp-1a än med genotyp-1b och vanligare hos tidigare null-responders jämfört med andra populationer (behandlingsnaiva, tidigare relapsers och tidigare partial responders, se avsnitt 5.1, Klinisk erfarenhet, Effekt hos tidigare behandlade vuxna).

Resistensprofilen som observerades i studie HPC3008 hos HCV/HIV-1 co-infekterade patienter liknade resistensprofilen hos patienter infekterade med enbart HCV.

Resistensprofilen som observerades i studie HPC3006 hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna HCV-1-infekterade levertransplanterade patienter som stod på stabil behandling med de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus eller ciklosporin A liknade resistensprofilen hos

HCV-infekterade patienter utan levertransplantat.

Uppföljningsanalys av INCIVO-behandlade patienter som inte fick bestående virologiskt svar (SVR) visade att populationen av vildtypsvirus ökade och populationen med telaprevirresistenta varianter blev med tiden omätbara efter avslutad telaprevirbehandling. Bland 255 tidigare obehandlade eller tidigare behandlade patienter från fas III-studierna 108, 111 och C216, hos vilka telaprevirresistenta varianter hade uppkommit under behandlingen, hade 152 (60%) av patienterna inte längre några resistenta varianter påvisbara vid populationssekvensiering (medianvärde på uppföljningstid: 10 månader). Av de 393 resistenta varianterna påvisades hos de 255 patienterna så kunde 68% av NS3-36, 84% av NS3-54, 59% av NS3-155, 86% av NS3-156, och 52% av NS3-36M+NS3-155K inte längre detekteras.

I en uppföljande studie på 98 behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare sviktat på behandling med INCIVO i en fas II- eller fas III-studie och som inte uppnådde SVR, kunde telaprevirresistenta varianter inte längre påvisas hos 85% (83/98) av patienterna (medianvärde på uppföljningstid: 27,5 månader). Klonal sekvenseringsanalys av en undergrupp av patienter som i populationssekvensering hade vildtyps-HCV (n = 20), där man jämförde frekvensen av resistenta varianter före behandling med telaprevir och vid uppföljning, visade att populationen av HCV-varianter hos alla patienter hade återgått till nivåerna som var före behandling. Mediantiden för telaprevirresistenta varianter att bli odetekterbara i populationssekvensering var längre för varianterna NS3-36 (6 månader), NS3-155 (9 månader) och NS3-36M+NS3-155K (12 månader) som observerades främst hos patienter med genotyp 1a än för varianterna NS3-54 (2 månader) och NS3-156 (3 månader) som observerades främst hos patienter med genotyp 1b.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av INCIVO hos patienter med kronisk hepatit C av genotyp-1 har utvärderats i fyra fas III-studier: tre på behandlingsnaiva patienter och en på tidigare behandlade patienter (relapsers, partial responders och null-responders). Patienterna i dessa studier, 108, 111, och C216 hade kompenserad leversjukdom, detekterbart HCV-RNA och leverhistopatologi förenlig med kronisk hepatit C. Om inget annat anges gavs INCIVO i en dos på 750 mg var 8:e timme, peginterferon alfa-2a gavs i en dos på 180 µg/vecka och ribavirin gavs i en dos på 1 000 mg/dag (patienter som vägde < 75 kg) eller 1 200 mg/dag (patienter som vägde ≥ 75 kg). Plasmanivåerna av HCV-RNA mättes med COBAS® TaqMan® HCV-test (version 2.0) avsett för användning i High Pure System. Denna analys hade en nedre kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

I beskrivningen av fas III-studieresultat för studierna 108, 111 och C216 baserades definitionen av SVR, vilket betraktades som virologiskt botad, på bestämningen av HCV RNA inom besöksintervallet vid studievecka 72, där sista mätningen i intervallet användes. I de fall där data saknades vid vecka 72 användes den sista HCV RNA-mätningen från vecka 12 eller senare under uppföljningen. Vidare användes kvantifieringsgränsen 25 IE/ml för att bestämma SVR.

I beskrivningen av fas III-studieresultat för studierna C211, HPC3008 och HPC3006 baserades definitionen av SVR12, vilket betraktades som virologiskt botad, på bestämningen av HCV-RNA under kvantifieringsgränsen (25 IE/ml) där sista mätningen i besöksintervallet vid 12 veckor efter planerat behandlingsavslut användes.

Effekt hos behandlingsnaiva vuxna

Studie C211

Studie C211 var en randomiserad, öppen, fas-III studie utförd på behandlingsnaiva patienter vilka randomiserades till en av två behandlingsgrupper: INCIVO 750 mg var 8:e timme [T12(q8h)/PR] eller INCIVO 1 125 mg två gånger dagligen [T12(b.i.d.)/PR] i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Det primära syftet var att visa non-inferioritet för T12(b.i.d.)/PR jämfört med T12(q8h)/PR. Alla patienter fick 12 veckors behandling med INCIVO i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Vid vecka 12 avslutades INCIVO-behandlingen och patienterna fortsatte behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Den totala behandlingstiden bestämdes baserat på patientens individuella virala svar under behandlingen. Om en patient uppnådde odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 blev den totala behandlingstiden 24 veckor, annars var den

totala behandlingstiden 48 veckor.

De 740 deltagande patienterna hade en medianålder på 51 år (intervall: 18 till 70), 60% av patienterna var män, 21% hade ett BMI ≥ 30 kg/m², 5% var svarta, 2% var asiater, 85% hade baselinenivåer av HCV-RNA $\geq 800\ 000$ IE/ml, 15% hade överbryggande fibros, 14% hade cirros, 57% hade HCV genotyp-1a och 43% hade HCV genotyp-1b.

Andelen patienter med SVR12 i T12(b.i.d.)/PR -gruppen var 74% (274/369) jämfört med 73% (270/371) i T12(q8h)/PR-gruppen, med 95% konfidensintervall för skillnaden: -4,9%, 12,0%. Den nedregränsen för 95% CI (-4,9%) var större än den förutbestämda non-inferioritymarginalen på -11% och därmed kunde man påvisa non-inferiority för T12(b.i.d.)/PR jämfört med T12(q8h)/PR. Tabell 5 visar svarsfrekvens för T12(b.i.d.)/PR-gruppen och T12(q8h)/PR-gruppen.

Behandlingsutfall	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
Odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
Odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR hos patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR hos patienter som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12	45% (56/125)	45% (61/137)
Patienter utan SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Virologisk svikt vid behandling ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Relaps ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Övrigt ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg två gånger dagligen i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg var 8:e timme i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor

^a Patienter med planerad behandlingstid totalt 24 veckor.

^b Virologisk svikt vid behandling inkluderar patienter som uppnådde ett i protokollet definierat stoppkriterium och/eller hade ett virusgenombrott.

^c Relaps definierades som att ha mindre än 25 IE/ml vid planerad avslutad behandling följt av HCV-RNA ≥ 25 IE/ml vid den sista observationen inom uppföljningsintervallet för SVR. Nämnaren för beräkning av återfallsfrekvens representerar andelen patienter med ett svar vid slutet av behandlingen (HCV-RNA < 25 IE/ml).

^d Övrigt inkluderar patienter med detekterbart HCV-RNA vid planerad avslutad behandling men utan virusgenombrott och patienter med avsaknad av SVR-bedömning vid planerad uppföljning.

Tabell 6 visar frekvens av SVR utifrån IL28B-genotyp och stadium av leverfibros vid baseline.

Undergrupp	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B-genotyp		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Leverfibros vid baseline		
Ingen fibros eller minimal fibros	80% (138/172)	79% (140/177)
Portal fibros	79% (75/95)	80% (68/85)
Överbryggande fibros	67% (32/48)	64% (38/59)
Cirros	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg två gånger dagligen i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor;
 T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg var 8:e timme i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor

Studie 108 (ADVANCE)

Studie 108 var en randomiserad, dubbelblind, med parallella grupper, placebokontrollerad fas III-studie utförd på behandlingsnaiva patienter. INCIVO gavs under de första 8 veckorna av behandlingen (T8/PR-regim) eller de första 12 veckorna av behandlingen (T12/PR-regim) i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i antingen 24 eller 48 veckor. Patienter som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och vecka 12 fick 24 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin medan patienter som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och vecka 12 fick 48-veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Kontrollbehandlingen (Pbo/PR) hade en bestämd behandlingsduration på 48 veckor, med matchande placebo för telaprevir under de första 12 veckorna och peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

De 1 088 deltagande patienterna hade en medianålder på 49 år (intervall: 18 till 69), 58% av patienterna var män, 23% hade ett BMI ≥ 30 kg/m², 9% var svarta, 11% var latinamerikaner, 77% hade baselinenivåer av HCV-RNA $\geq 800\ 000$ IE/ml, 15% hade överbryggande fibros, 6% hade cirros, 59% hade HCV genotyp-1a och 40% hade HCV genotyp-1b.

Andelen patienter med SVR i T8/PR-gruppen var 72% (261/364) ($P < 0,0001$ jämfört med Pbo/PR48-gruppen). Tabell 7 visar svarsfrekvens på behandling för den rekommenderade T12/PR-gruppen och Pbo/PR48-gruppen.

Behandlingsutfall	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
SVR ^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) 41%, 51%) ^b
Odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR hos eRVR-patienter	92% (195/212)	93% (27/29)
Icke-eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR hos icke-eRVR-patienter	60% (90/151)	42% (139/332)
HCV-RNA < 25 IE/ml vid behandlingens slut	82% (299/363)	62% (225/361)
Relaps	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor;

Pbo/PR: placebo i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor

^a $P < 0,0001$: T12/PR jämfört med Pbo/PR48. Skillnaden i SVR-frekvens (95% konfidensintervall) mellan T12/PR- och Pbo/PR-grupperna var 33 (26, 39).

^b 95% konfidensintervall

Frekvenserna av SVR var högre (absolut skillnad på minst 28%) för T12/PR-gruppen än för Pbo/PR48-gruppen i alla undergrupper indelade efter kön, ålder, ras, etnicitet, BMI, subtyp av HCV-genotyp, utgångsnivåer av HCV-RNA (< 800 000, $\geq 800\ 000$ IE/ml) och omfattningen av leverfibros. Tabell 8 visar frekvensen av SVR utifrån undergrupper av patienter.

Undergrupp	T12/PR	Pbo/PR
Män	78% (166/214)	46% (97/211)
Ålder 45 till ≤ 65 år	73% (157/214)	39% (85/216)
Svarta	62% (16/26)	29% (8/28)
Latinamerikaner	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Baseline HCV-RNA $\geq 800\ 000$ IE/ml	77% (215/281)	39% (109/279)

HCV genotyp-1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotyp-1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Grad av leverfibros vid baseline		
Ingen fibros, minimal fibros, eller portal fibros	82% (237/290)	49% (140/288)
Överbryggande fibros	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirros	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor.

Pbo/PR: placebo i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Studie 111 (ILLUMINATE)

Studie 111 var en fas-III, randomiserad, öppen studie på behandlingsnaiva patienter. Studien var utformad för att jämföra frekvensen av SVR hos patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 som behandlats med INCIVO i 12 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i antingen 24 veckor (T12/PR24) eller 48 veckor (T12/PR48). Patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12, randomiserades vid vecka 20 till att få behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin under antingen 24 veckor eller 48 veckor. Den primära utvärderingen gällde non-inferiority, med en marginal på -10,5% för 24-veckorsregim jämfört med 48-veckorsregim hos patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12.

De 540 deltagande patienterna hade en medianålder på 51 år (intervall: 19 till 70), 60% av patienterna var män, 32% hade ett BMI ≥ 30 kg/m², 14% var svarta, 10% var latinamerikaner, 82% hade baselinenivåer av HCV-RNA > 800 000 IE/ml, 16% hade överbryggande fibros, 11% hade cirros, 72% hade HCV genotyp-1a och 27% hade HCV genotyp-1b.

Totalt 352 (65%) patienter hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12. Tabell 9 visar svarsfrekvensen på behandling. Hos patienter som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 fanns det ingen ytterligare vinst med en förlängning av behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin till 48 veckor (skillnad i frekvens av SVR på 2%; 95% konfidensintervall: -4%, 8%).

Behandlingsutfall	Patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12		T12/PR Alla patienter ^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 vid behandlingens slut	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Relaps	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 veckor.

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

^a "Alla patienter" inkluderar 322 patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 och 218 övriga patienter som behandlats i studien (118 som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 och 100 som avbröt medverkan i studien före vecka 20, då randomiseringen ägde rum).

^b 95% konfidensintervall

Frekvensen av SVR för svarta patienter var 62% (45/73). Tabell 10 visar SVR-frekvensen i förhållande till omfattningen av leverfibros vid baseline.

Undergrupp	Patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12		T12/PR Alla patienter ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Ingen fibros, minimal fibros eller portal fibros	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Överbryggande fibros	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)

Cirros	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)
--------	-------------	-------------	-------------

T12/PR24: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 veckor.

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

^a "Alla patienter" inkluderar 322 patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12, och 218 övriga patienter som behandlats i studien (118 som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 samt 100 som avbröt sin medverkan i studien före vecka 20, då randomiseringen ägde rum)

Effekt hos tidigare behandlade vuxna

Studie C216 (REALIZE)

Studie C216 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III-studie på patienter som inte uppnådde SVR vid tidigare behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin eller peginterferon alfa-2b och ribavirin. I studien deltog tidigare relapsers (patienter med odetekterbart HCV-RNA vid slutet av en behandling baserad på pegylerat interferon, men med detekterbara nivåer av HCV-RNA inom 24 veckors uppföljning) och tidigare non-responders (patienter som inte hade odetekterbart HCV-RNA under eller vid slutet av en tidigare behandlingsomgång på minst 12 veckor). Patientgruppen non-responders bestod av 2 undergrupper: tidigare partial responders (HCV-RNA-minskning som är större än eller lika med 2 log₁₀ vid vecka 12, men som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid behandlingens slut med peginterferon och ribavirin) och tidigare null-responders (HCV-RNA-minskning som är mindre än 2 log₁₀ vid vecka 12 vid tidigare behandling med peginterferon och ribavirin).

Patienterna randomiserades i ett 2:2:1 förhållande till en av tre behandlingsgrupper: samtidig start (T12/PR48): INCIVO från dag 1 till och med vecka 12, fördröjd start (T12(DS)/PR48): INCIVO från vecka 5 till och med vecka 16, Pbo/PR48: placebo till och med vecka 16. Alla behandlingsregimer hade en behandlingstid på 48 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin.

De 662 deltagande patienterna hade en medianålder på 51 år (intervall: 21 till 70), 70% av patienterna var män, 26% hade ett BMI \geq 30 kg/m², 5% var svarta, 11% var latinamerikaner, 89% hade baseline nivåer av HCV-RNA > 800 000 IE/ml, 22% hade överbryggande fibros, 26% hade cirros, 54% hade HCV genotyp-1a och 46% hade HCV genotyp-1b.

Frekvensen SVR i T12(DS)/PR-gruppen var 88% (124/141) för tidigare relapsers, 56% (27/48) för tidigare partial responders och 33% (25/75) för tidigare null-responders. Tabell 11 visar svarsfrekvensen på behandling i studiearmarna för den rekommenderade samtidiga behandlingsstarten (T12/PR48) och för Pbo/PR48.

Behandlingsutfall	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Tidigare relapsers ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Tidigare partial responders ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Tidigare null-responders ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV-RNA < 25 IE/ml vid behandlingens slut		
Tidigare relapsers	87% (126/145)	63% (43/68)
Tidigare partial responders	73% (36/49)	15% (4/27)
Tidigare null responders	39% (28/72)	11% (4/37)
Relapse		
Tidigare relapsers	3% (4/126)	63% (27/43)
Tidigare partial responders	17% (6/36)	0% (0/4)
Tidigare null responders	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor följt av placebo i 4 veckor, i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Pbo/PR48: placebo i 16 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

^a $P < 0,001$, T12/PR jämfört med Pbo/PR48. Skillnaden i frekvens av SVR (95% konfidensintervall) mellan T12/PR- och Pbo/PR-grupperna var 63 (51, 74) för tidigare relapsers, 46 (27, 66), för tidigare partial responders och 26 (13, 39) för tidigare null-responders.

^b 95% konfidensintervall

För alla populationer i studien (tidigare relapsers, tidigare partial responders och tidigare null-responders) var SVR-frekvensen högre för T12/PR-gruppen än för Pbo/PR48-gruppen i alla undergrupper indelade efter kön, ålder, ras, etnicitet, BMI, subtyp av HCV-genotyp, utgångsnivå av HCV-RNA och omfattning leverfibros. Tabell 12 visar SVR-frekvenserna i förhållande till omfattningen av leverfibros.

Omfattning av leverfibros	T12/PR	Pbo/PR48
Tidigare relapsers		
Ingen eller minimal fibros eller portal fibros	84% (68/81)	32% (12/38)
Överbryggande fibros	86% (31/36)	13% (2/15)
Cirros	82% (23/28)	7% (1/15)
Tidigare partial responders		
Ingen eller minimal fibros eller portal fibros	79% (19/24)	18% (3/17)
Överbryggande fibros	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirros	53% (6/18)	20% (1/5)
Tidigare null-responders		
Ingen eller minimal fibros eller portal fibros	31% (9/29)	6% (1/18)
Överbryggande fibros	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirros	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor följt av placebo i 4 veckor, i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Pbo/PR48: placebo under 16 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Tabell 13 visar SVR-frekvenserna i förhållande till behandlingssvaret vecka 4 ($< 1 \log_{10}$ eller $\geq 1 \log_{10}$ minskning av HCV RNA) för tidigare partial responders och för tidigare null responders i T12(DS)/PR48-gruppen.

Tidigare behandlingssvar	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	$< 1 \log_{10}$ minskning av HCV RNA vid vecka 4	$\geq 1 \log_{10}$ minskning av HCV RNA vid vecka 4
Tidigare partial responders	56% (10/18)	63% (17/27)
Tidigare null responders	15% (6/41)	54% (15/28)

^a inkluderar bara data på patienter som hade vecka 4 HCV RNA tillgängligt

Studie 106 och studie 107

Studie 106 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas II-studie som omfattade patienter som hade sviktat på tidigare behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin eller peginterferon alfa-2b och ribavirin. Bland tidigare relapsers i T12/PR24-gruppen som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 av behandlingen var SVR-frekvensen 89% (25/28) och relapsfrekvensen var 7%.

Studie 107 var en öppen, förlängningsstudie (rollover) för patienter som behandlades i kontrollgruppen (placebo, peginterferon alfa-2a och ribavirin) i en fas II-studie med telaprevir och som inte uppnådde SVR i denna fas II-studie. Bland tidigare relapsers i behandlingsgruppen T12/PR24, som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 av behandlingen, var SVR-frekvensen 100% (24/24).

Användning av peginterferon alfa-2a eller -2b

Två typer av peginterferon alfa (2a och 2b) har studerats på behandlingsnaiva patienter i den öppna randomiserade fas IIa studien C208.

Alla patienter fick 12 veckors behandling med INCIVO i kombination med standardbehandling med peginterferon alfa/ribavirin. Patienterna randomiserades till 1 av 4 behandlingsgrupper:

- INCIVO 750 mg var 8:e timme med peginterferon alfa-2a 180 µg/vecka och ribavirin 1 000 mg/dag eller 1 200 mg/dag
- INCIVO 750 mg var 8:e timme med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka och ribavirin 800 mg/dag eller 1 200 mg/dag
- INCIVO 1 125 mg var 12:e timme med peginterferon alfa-2a 180 µg/vecka och ribavirin 1 000 mg/dag eller 1 200 mg/dag
- INCIVO 1 125 mg var 12:e timme med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka och ribavirin 800 mg/dag eller 1 200 mg/dag

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b och ribavirin användes i enlighet med relevant produktresumé. Vid vecka 12 avslutades behandlingen med INCIVO och patienterna fortsatte med endast standardbehandling. 73,8% (59/80) av patienterna i den poolade peginterferon alfa-2a-gruppen uppfyllde kriterierna (odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 t.o.m. vecka 20) för den förkortade 24-veckors peginterferon/ribavirin-behandlingsperioden, jämfört med 61,7% (50/81) av patienterna i den poolade peginterferon-alfa-2b-gruppen.

Tabell 14: Poolade responsfrekvenser: Studie C208		
	T12P(2a)R48 N = 80	T12P(2b)R48 N = 81
Behandlingsutfall	(%) n/N	(%) n/N
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Viralt genombrott	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Relaps	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO i 12 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor

T12/P(2b)R48: INCIVO i 12 veckor i kombination med peginterferon alfa-2b och ribavirin i 24 eller 48 veckor

^a 95% konfidensintervall för differensen var (-10,8, 12,1)

^b Nämnaren var antalet patienter med odetekterbart HCV-RNA vid behandlingens slut.

Långtids effektdata

Studie 112 (EXTEND)

En 3 årig uppföljningsstudie på patienter som uppnådde SVR efter en INCIVO-baserad behandling, visade att > 99% (122/123) av patienterna bibehöll sin SVR-status genom hela uppföljningsperioden (median uppföljningstid: 22 månader).

Effekt hos vuxna med HCV/HIV-1 co-infektion

Studie 110

Studie 110 var en fas II randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utförd på patienter med kronisk genotyp 1 HCV/HIV co-infektion vilka var behandlingsnaiva för hepatit C. Antingen stod patienterna inte på någon antiretroviral behandling (CD4-tal \geq 500 celler/mm³) eller så hade de stabilt kontrollerad HIV (HIV RNA < 50 kopior/ml, CD4-tal \geq 300 celler/mm³) under behandling med efavirenz eller atazanavir/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat och emtricitabin eller lamivudin. Patienterna randomiserades till 12 veckor med INCIVO (750 mg var 8:e timme om taget i kombination med atazanavir/ritonavir, tenofovirdisoproxilfumarat och emtricitabin eller lamivudin, ELLER 1 125 mg var 8:e timme om taget i kombination med efavirenz, tenofovirdisoproxilfumarat, och emtricitabin) eller placebo. Alla patienter fick peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor. Femtiofem patienter av 60 fick ribavirin i en fast dos med 800 mg/dag och de resterande 5 patienterna fick en viktbaserad ribavirindos. Vid baseline hade 3 (8%) av patienterna

överbryggande fibros och 2 (5%) av patienterna cirros i gruppen med T12/PR48. I gruppen med Pbo/PR hade 2 (9%) av patienterna överbryggande fibros vid baseline och inga patienter hade cirros vid baseline. Tabell 15 visar svarsfrekvenserna för armarna T12/PR48 och Pbo/PR48. Svarsfrekvensen i Pbo/PR-armen var högre än det som sågs i andra kliniska studier med peginterferon biterapi (historiska SVR frekvenser < 36%).

Behandlingsutfall	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Total SVR12-frekvens ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Patienter på en efavirenz-baserad behandling	69% (11/16)	50% (4/8)
Patienter på en atazanavir/ritonavir-baserad behandling	80% (12/15)	50% (4/8)
Patienter utan antiretroviral behandling	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor; Pbo/PR: placebo i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor

^a HCV RNA < 25 IE/ml i besöksintervallet vecka 12 under uppföljningsfasen

Studie HPC3008

Studie HPC3008 var en öppen, fas IIIb-studie utförd på patienter med kronisk genotyp 1 HCV/HIV-1 co-infektion som var behandlingsnaiva för hepatit C eller som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med peginterferon alfa (2a eller 2b) och ribavirin (inklusive tidigare relapsers, tidigare partial responders och tidigare null-responders). Patienterna skulle ha HIV-1 RNA < 50 kopior/ml och CD4-tal > 300 celler/mm³ vid screening. Patienterna fick INCIVO i dosen 750 mg var 8:e timme, med undantag för patienter på en efavirenz-baserad behandling som fick INCIVO i dosen 1 125 mg var 8:e timme. Behandlingsnaiva patienter eller tidigare relapsers utan cirros och som uppnådde eRVR (extended rapid viral response) fick 12 veckors behandling med INCIVO plus peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av 12 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin (total behandlingstid 24 veckor). Behandlingsnaiva patienter och tidigare relapsers som inte uppnådde eRVR, tidigare partial responders och tidigare null-responders och alla patienter med cirros fick 12 veckors behandling med INCIVO plus peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av 36 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin (total behandlingstid 48 veckor). Alla patienter fick ribavirin i en fast dos om 800 mg/dag. Antiretrovirala behandlingar inkluderade efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, efavirenz eller darunavir/ritonavir i kombination med tenofovir eller abakavir och antingen lamivudin eller emtricitabin.

Det primära syftet med studien var att bedöma den antivirala effekten av INCIVO, peginterferon alfa-2a och ribavirin hos HCV/HIV-1 co-infekterade patienter mätt med SVR12.

De 162 deltagande patienterna hade en medianålder på 46 år (intervall: 20 till 67 år); 78,4% av patienterna var män; 6,8% hade ett BMI \geq 30 kg/m²; 4,3% var svarta; 1,9% vara asiater och 87,0% hade HCV RNA-nivåer \geq 800 000 IE/ml; 17,3% hade överbryggande fibros; 13,0% hade cirros; 65,6% hade HCV av genotyp 1a; 33,8% hade HCV av genotyp 1b; 39,5% (n = 64) var HCV behandlingsnaiva; 17,9% (n = 29) var tidigare relapsers; 11,1% (n = 18) var partial responders; 31,5% (n = 51) var tidigare null-responders. Median (intervall) för CD4-tal vid baseline var 451 (277 till 1 551 celler/mm³).

Tabell 16 visar svarsfrekvenser för behandlingsnaiva patienter och behandlingserfarna patienter per undergrupp (behandlingsnaiva, tidigare relapsers och tidigare non-responders).

Tabell 16: Behandlingsresultat för vuxna patienter med HCV-infektion av genotyp 1 och HIV-1 co-infektion i studie HPC3008)			
Behandlingsresultat	Behandlingsnaiva patienter N = 64 % (n/N)	Behandlingserfarna patienter per undergrupp	
		Tidigare relapsers N = 29 % (n/N)	Tidigare non-responders^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 och 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR hos patienter med odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 och 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR hos patienter som inte hade odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 och 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (3/15)
SVR-frekvens för patienter med eller utan cirros			
Patienter utan cirros	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Patienter med cirros	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Resultat för patienter utan SVR12			
Virologisk svikt vid behandling ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Relaps ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Övrigt ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Tidigare non-responders inkluderar tidigare partial responders och null-responders.

^b Virologisk svikt vid behandling definierades som ett uppnått virologiskt stoppkriterium och/eller virusgenombrott.

^c Relaps definierades som HCV RNA \geq 25 IE/ml under uppföljningsperioden efter tidigare HCV RNA < 25 IE/ml vid planerad avslutad behandling och ej uppnått SVR12.

^d Övrigt inkluderar patienter med detekterbart HCV RNA vid faktiskt behandlingsavslut men utan virusgenombrott och patienter med avsaknad av HCV RNA-bedömning under planerad uppföljning.

Levertransplanterade patienter

Studie HPC3006 var en öppen, fas III-studie med behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter infekterade med HCV av kronisk genotyp 1 som för första gången fick ett levertransplantat och som stod på en stabil regim med de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus eller ciklosporin A. Inga patienter hade levertransplantat med cirros. Patienterna fick INCIVO i dosen 750 mg var 8:e timme. Alla patienter började med en dos på 600 mg/dag av ribavirin och 180 µg/vecka av peginterferon alfa-2a. Alla patienter fick 12 veckors behandling med INCIVO plus peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av 36 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin (total behandlingstid 48 veckor).

Det primära syftet med studien var att bedöma antiviral effekt hos INCIVO, peginterferon alfa-2a och ribavirin hos HCV-infekterade levertransplanterade patienter mätt med SVR12.

De 74 deltagande patienterna hade en medianålder på 56 år (43 till 68 år); 91,9% av patienterna var män; 24,3% hade ett BMI \geq 30 kg/m²; 1,4% var svarta; 95,9% hade HCV RNA-nivåer \geq 800 000 IE/ml vid baseline; 10,8% hade överbryggande fibros; ingen hade cirros; 38,9% hade HCV av genotyp 1a; 58,3% hade HCV av genotyp 1b; 2,8% hade HCV av genotyp 1d; 21,6% hade IL28B av genotyp CC; 54,1% hade IL28B av genotyp CT; 24,3% hade IL28B av genotyp TT; 28,4% (n = 21) var HCV-behandlingsnaiva; 71,6% (n = 53) var behandlingserfarna [14,9% (n = 11) hade tidigare relapsers; 40,5% (n = 30) var tidigare icke-responders; 16,2% (n = 12) kunde inte klassificeras]; mediantid sedan levertransplantation var 2,5 år (0,6 till 9,5 år); 67,6% (n = 50) fick takrolimus; 32,4% (n = 24) fick ciklosporin A.

Tabell 17 visar total svarsfrekvens hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna levertransplanterade patienter infekterade med HCV av kronisk genotyp 1 och per undergrupp (patienter som fick takrolimus eller ciklosporin A).

Tabell 17: Behandlingsresultat hos levertransplanterade patienter infekterade med HCV av genotyp 1 (Studie HPC3006)			
Behandlingsresultat	Patienter som fick takrolimus N = 50 % (n/N)	Patienter som fick ciklosporin A N = 24 % (n/N)	Alla patienter N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Resultat för patienter utan SVR12			
Alla patienter			
Virologisk svikt vid behandling ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Relaps ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Övrigt ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a Virologisk svikt vid behandling definierades som ett uppnått virologisk stoppkriterium eller virusgenombrott. Notera att det virologiska stoppkriteriet i denna analys av behandlingsresultat är faktiska stoppkriterier, dvs. från dispositions- och exponeringsdata, till skillnad från matematiska stoppkriterier, dvs. från HCV RNA-data.

^b Relaps definierades som detekterbar HCV RNA i plasma från planerad avslutad behandling, slut efter tidigare HCV RNA < 25 IE/ml vid planerad avslutad HCV-behandling och ej uppnått SVR12. Nämnertal är antal patienter med HCV RNA < 25 IE/ml vid planerad avslutad behandling eller avsaknad av HCV RNA-bedömning vid planerad avslutad behandling och HCV RNA < 25 IE/ml under uppföljning från planerad avslutad behandling.

^c Övrigt inkluderar patienter med detekterbart HCV RNA vid faktisk planerad avslutad behandling men som inte uppfyllde definitionen för virologisk svikt vid behandling och patienter med avsaknad av HCV RNA-bedömning under planerad uppföljning.

Kliniska studier av QT-intervallet

I två dubbelblinda randomiserade studier med placebo och aktiv kontroll, som genomfördes för att utvärdera effekten på QT-intervallet, var telaprevir som monoterapi vid en dos på 750 mg var 8:e timme inte förknippat med en kliniskt relevant effekt på QTcF-intervallet. I en av dessa studier utvärderades en telaprevirbehandling med 1 875 mg var 8:e timme och den placebojusterade högsta genomsnittliga ökningen av QTcF var 8,0 millisekunder (90% CI: 5,1-10,9). Plasmakoncentrationerna efter den dos av telaprevir på 1 875 mg var 8:e timme som användes i denna studie var jämförbara med dem som observerats i studier på HCV infekterade patienter som fick telaprevir 750 mg var 8:e timme i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin.

Pediatrik population

Inga studier har genomförts med pediatrika patienter.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för INCIVO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för telaprevir har utvärderats hos vuxna friska försökspersoner och patienter med kronisk HCV-infektion. Telaprevir kan ges oralt med mat som 375 mg tabletter, 1 125 mg två gånger dagligen i 12 veckor, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Alternativt kan telaprevir ges oralt med mat som 375 mg tabletter, 750 mg var 8:e timme i 12 veckor, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Exponering för telaprevir är högre vid samtidig administrering med peginterferon alfa och ribavirin än vid administrering av endast telaprevir.

Exponeringen för telaprevir är jämförbar vid samtidig administrering med antingen peginterferon alfa-2a och ribavirin eller peginterferon alfa-2b och ribavirin.

Absorption

Telaprevir är oralt tillgängligt och absorberas troligen i tunntarmen, inget tyder på absorption i kolon. Maximal plasmakoncentration efter en engångsdos av telaprevir uppnås i allmänhet efter 4-5 timmar. *In vitro*-studier med humana Caco-2-celler indikerade att telaprevir är substrat för P-glykoprotein (P-gp).

Exponeringen för telaprevir var likartad oavsett om den totala dagliga dosen med 2 250 mg administrerades som 750 mg var 8:e timme eller 1 125 mg två gånger dagligen. Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering av telaprevir steady state-exponering var kvoterna av det geometriska medelvärdet beräknat med minstakvadratmetoden (90% CI) för 1 125 mg två gånger dagligen jämfört med 750 mg var 8:e timme 1,08 (1,02; 1,13) för $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) för $C_{trough,ss}$ och 1,18 (1,12; 1,24) för $C_{max,ss}$.

Exponeringen för telaprevir ökade med 20% vid intag efter en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll (56 g fett, 928 kcal) jämfört med intag av ett standardmål med normalt kaloriinnehåll (21 g fett, 533 kcal). Jämfört med administrering efter ett standardmål med normalt kaloriinnehåll minskade exponeringen (AUC) med 73% när telaprevir togs på fastande mage, med 26% efter en lågkalorimåltid med hög proteinhalt (9 g fett, 260 kcal) och med 39% efter en lågkalorimåltid med låg fetthalt (3,6 g fett, 249 kcal). Därför bör telaprevir tas tillsammans med mat.

Distribution

Telaprevir är till cirka 59-76% bundet till plasmaproteiner. Telaprevir binder primärt till surt alfa-1-glykoprotein och albumin.

Efter oral administrering beräknades den skenbara distributionsvolymen (V_d) till 252 liter, med en interindividuell variabilitet på 72,2%.

Metabolism

Telaprevir metaboliseras i hög grad i levern genom hydrolysis, oxidation och reduktion. Ett flertal metaboliter kunde hittas i faeces, plasma och urin. Efter upprepad oral administrering var de dominerande telaprevirmetaboliterna R-diastereomerer av telaprevir (30 gånger mindre aktiv), pyrazinsyra samt en metabolit som genomgår reduktion vid alfaketoamidbindningen i telaprevir (ej aktiv).

CYP3A4 svarar delvis för metabolismen av telaprevir. Andra enzymer är också involverade i metabolismen, som till exempel aldo-ketoreduktaser och andra proteolytiska enzymer. Studier med rekombinanta humana CYP-supersomer visade att telaprevir var en CYP3A4-hämmare, och en tids- och koncentrationsberoende hämning av CYP3A4 utövad av telaprevir kunde ses i humana levermikrosomer. Ingen betydelsefull hämning av telaprevir på isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1 observerades *in vitro*. Ingen relevant induktion av telaprevir på CYP1A2, CYP2B6, CYP2C och CYP3A-isoenzymer observerades *in vitro*. Baserat på resultaten av kliniska läkemedelsinteraktionsstudier (till exempel escitalopram, zolpidem, etinylestradiol) kan inte induktion av metaboliska enzymer av telaprevir uteslutas.

In vitro-studier har visat att telaprevir inte är en hämmare av UGT1A9 eller UGT2B7. *In vitro*-studier med rekombinant UGT1A3 antydde att telaprevir kan hämma detta enzym. Den kliniska betydelsen av detta är osäker eftersom samtidig administrering av telaprevir och en singeldos buprenorfin, ett partiellt UGT1A3-substrat, till friska vuxna individer inte resulterade i ökad exponering för buprenorfin. Ingen relevant telaprevir-medierad hämning av alkoholdehydrogenas observerades *in vitro*. Dock testades inte tillräckligt höga koncentrationer för att en intestinal hämning ska kunna uteslutas.

Suppression av telaprevir och VRT-127394 av CYP-zymer som regleras via de nukleära receptorerna CAR, PXR och Ah observerades *in vitro* i humana hepatocyter. Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier med substrat till CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 och UGT1A1, UGT2B7 och UGT1A3 indikerar inte någon relevant effekt på den suppression som

observerades *in vitro*. För andra enzymer och transportörer (t.ex. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) som regleras av samma nukleära receptorer är den potentiella kliniska effekten okänd.

Transportörer

In vitro-studier har visat att telaprevir är en hämmare av OATP1B1 och OATP2B1.

Ingen relevant hämning av den organiska katjontransportören (OCT) OCT2 med telaprevir observerades *in vitro*.

Telaprevir är en svag hämmare av de multiläkemedels- och toxinutdrivande transportörerna (MATE) MATE1 och MATE2-K med en IC_{50} på 28,3 μ M respektive 32,5 μ M. Den kliniska relevansen av detta fynd är för närvarande okänd.

Eliminering

Efter administrering av en oral dos på 750 mg 14 C-telaprevir hos friska försökspersoner återfanns 90% av den totala radioaktiviteten i avföring, urin och utandningsluft inom 96 timmar efter dosering. Medianvärdet på återfunnen radioaktivitet från den administrerade radioaktiva dosen var cirka 82% i faeces, 9% i utandningsluft och 1% i urinen. Andelen oförändrad 14 C-telaprevir och VRT-127394 i förhållande till total radioaktivitet återfunnen i faeces var 31,8% respektive 18,7%.

Efter oral administrering uppskattades den skenbara totala clearance (Cl/F) till 32,4 l/h med en intervariabilitet på 27,2%. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden efter en peroral engångsdos av telaprevir 750 mg varierade normalt mellan cirka 4,0 och 4,7 timmar. Vid steady-state var den effektiva halveringstiden ungefär 9-11 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen (AUC) för telaprevir ökade något mer än proportionellt mot dosen efter en engångsdos på 375 mg upp till 1 875 mg tagen tillsammans med mat, möjligen på grund av mättnad av metabolismvägar eller effluxtransportörer.

En ökning av dosen från 750 mg var 8:e timme till 1 875 mg var 8:e timme i en flerdosstudie, resulterade i en mindre än proportionell ökning av exponeringen för telaprevir (dvs cirka 40%).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Data från den pediatrika populationen finns inte tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för telaprevir utvärderades efter administrering av en engångsdos på 750 mg till HCV-negativa patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Medelvärden på C_{max} och AUC för telaprevir var 10% respektive 21% högre jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Telaprevir metaboliseras huvudsakligen i levern. Steady state-exponeringen för telaprevir var 15% lägre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, score 5-6) jämfört med friska försökspersoner. Steady state-exponeringen för telaprevir var 46% lägre hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, score 7-9) jämfört med friska försökspersoner. Effekten på obundna telaprevirkoncentrationer är inte känd. (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön

Effekten på telaprevirs farmakokinetik beroende på könstillhörighet utvärderades med hjälp av populationsfarmakokinetik på data från fas II- och fas III-studier av INCIVO. Inga betydelsefulla effekter av kön kunde identifieras.

Ras

Populationsfarmakokinetisk analys av INCIVO hos HCV-infekterade individer tydde på att

exponeringen för telaprevir är likartad hos svarta/afro-amerikaner och vita.

Äldre

Det finns begränsade farmakokinetiska data på användning av INCIVO på HCV-patienter i åldrarna 65 år och äldre och inga data från patienter över 70 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurtoxikologi och/eller farmakologi

Hos råttor och hundar var telaprevir associerat med en reversibel reduktion av röda blodkroppsp parametrar åtföljt av ett regenerativt svar. I både råttor och hund observerades förhöjda ASAT/ALAT-nivåer i de flesta studierna, av vilka ökningarna av ALT i råttor inte normaliserades helt efter avslutad exponering. Histopatologiska fynd i levern var likartade i både studier på råttor och hund, av vilka inte alla var fullt utläkta efter avslutad exponering. Hos råttor (men inte i hund) orsakade telaprevir degenerativa förändringar i testiklarna som var reversibla och inte påverkade fertiliteten. Generellt var exponeringsnivåerna, i relation till humana värden, låga i farmakologiska och toxikologiska djurstudier.

Carcinogenes och mutagenes

Telaprevir har inte testats för dess carcinogena potential. Varken telaprevir eller dess huvudmetabolit orsakade DNA-skador när det utvärderades i en standarduppsättning av mutagenesanalyser, såväl i närvaro som frånvaro av metabolisk aktivering.

Minskad fertilitet

Telaprevir hade inga effekter på fertilitet eller fruktsamhet efter utvärdering i råttor.

Embryo-fosterutveckling

Telaprevir passerar lätt över placenta hos både råttor och mus och ger en foster:moder exponering på 19-50%. Telaprevir hade ingen teratogen potential hos varken råttor eller mus. I en fertilitets- och tidig embryonalutvecklingsstudie utförd på råttor observerades en ökning av icke-viåbla befruktade ägg. Doseringen av djuren resulterade inte i någon marginal i exponeringen jämfört med human exponering.

Utsöndring i modersmjölk

Efter att ha givits till digivande råttor var nivåerna av telaprevir och dess huvudmetabolit högre i mjölken jämfört med nivåerna som observerats i plasma. Råttungar som utsatts för telaprevir *in utero* uppvisade normala kroppsvikter vid födseln. När råttungar fick mjölk från telaprevirbehandlade hondjur var dock viktökningen lägre än normalt (troligtvis på grund av smakaversion). Efter avvänjning, återgick viktökningen hos råttungarna till det normala.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Hypromellosacetatsuccinat
kalciumvätefosfat (vattenfritt)
mikrokristallin cellulosa
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
natriumlaurylsulfat
kroskarmellosnatrium
natriumstearylfumarat

Filmdragering

polyvinylalkohol
makrogol

talk
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 42 filmdragerade tabletter och är försedda med barnskyddande lock av polypropen (PP) och induktionsförsegling. Torkmedel (en påse eller två påsar) är tillsatt.

INCIVO tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 burk (totalt 42 filmdragerade tabletter) eller 4 burkar (totalt 168 filmdragerade tabletter). Varje burk innehåller en påse med torkmedel som ska hålla tabletterna torra.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/001 förpackning innehållande 4 burkar
EU/1/11/720/002 förpackning innehållande 1 burk

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 september 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utformningen och innehållet av ett utbildningspaket som är avsett för hälso- och sjuvårdspersonal innan produkten introduceras i medlemstaten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall se till att alla läkare som förväntas förskriva eller använda INCIVO får utbildningspaketet som innehåller följande:

- Produktresumén
- Bipacksedeln
- Broschyr till förskrivare

Broschyren till förskrivare ska innehålla följande huvudkomponenter:

- Säkerhetsdata gällande hudutslag och allvarliga hudbiverkningar från fas II och III-studier
- Incidensen av hudutslag och allvarliga hudreaktioner
- Gradering och hantering av hudutslag och allvarliga hudreaktioner, särskilt avseende kriterier för fortsättning eller utsättning av telaprevir och de andra behandlingskomponenterna.
- Bilder av hudutslag enligt de olika allvarlighetsgraderna.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (förpackning innehållande 1 burk)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

incivo 375 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT (förpackning innehållande 1 burk)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Avlägsna inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (förpackning innehållande 4 burkar)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

168 filmdragerade tabletter (4 burkar, vardera innehållande 42 tabletter)
Burkarna får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

incivo 375 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT (förpackning innehållande 4 burkar)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Avlägsna inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter telaprevir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad INCIVO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder INCIVO
3. Hur du använder INCIVO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur INCIVO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad INCIVO är och vad det används för

INCIVO verkar mot det virus som orsakar hepatit C-infektion och används för att behandla kronisk hepatit C-infektion hos vuxna patienter (i åldrarna 18-65 år) i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. INCIVO innehåller en substans som kallas telaprevir och tillhör en grupp läkemedel som kallas "NS3-4A-proteashämmare". NS3-4A-proteashämmare minskar mängden hepatit C-virus i din kropp. INCIVO får inte tas ensamt och måste tas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin för att vara säker på att din behandling fungerar. INCIVO kan användas till patienter med kronisk hepatit C-infektion som aldrig tidigare behandlats eller kan användas till patienter med kronisk hepatit C-infektion som tidigare fått en interferonbaserad behandling.

2. Vad du behöver veta innan du använder INCIVO

Använd inte INCIVO

- om du är allergisk mot telaprevir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Läs produktinformationerna för peginterferon alfa och ribavirin för deras förteckningar över kontraindikationer (t ex försiktighetsåtgärder för män och kvinnor för att förhindra graviditet) eftersom INCIVO måste användas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Rådfråga din läkare om du är osäker på någon av de kontraindikationer (orsaker till att läkemedlet inte får användas av en viss patient) som nämns i bipacksedeln.

Använd inte INCIVO i kombination med något av följande läkemedel eftersom de kan öka risken för allvarliga biverkningar och/eller påverka effekten av hur INCIVO eller den andra medicinen fungerar:

Läkemedel (namn på aktiv substans)	Användningsområde för läkemedlet
alfuzosin	för att behandla symtomen av förstorad prostata (alfa-1-adrenoreceptorantagonist)
amiodaron, bepridil, kinidin, andra klass Ia- eller III-antiarytmika	för att behandla vissa hjärtsjukdomar såsom oregelbunden hjärtrytm (antiarytmika)
astemizol, terfenadin	för att behandla allergiska symtom (antihistaminer)
rifampicin	för att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos (medel mot mykobakterier)
dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergometrin (metylergonovin)	för att behandla migrän och huvudvärk (ergotderiva)
cisaprid	för att behandla vissa magåkommor (magtarmmotorikstimulerande läkemedel)
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	ett växtbaserat läkemedel för att lindra oro
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	för att sänka kolesterolnivåerna (HMG CoA-reduktashämmare)
pimozid	för att behandla psykiatriska tillstånd (neuroleptika)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil eller tadalafil får inte användas för behandling av en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension. Det finns andra användningsområden för sildenafil och tadalafil. Se avsnitt "Andra läkemedel och INCIVO".
quetiapin	för behandling av schizofreni, bipolär sjukdom och allvarlig depression
midazolam (taget via munnen), triazolam (taget via munnen)	för att hjälpa dig att sova och/eller lindra ångest (sedativa/hypnotika)
karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	för att behandla epileptiska anfall (antiepileptika)

Om du använder något av ovanstående, prata med din läkare om att byta till en annan medicinering.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder INCIVO.

INCIVO måste tas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Det är därför mycket viktigt att du också läser bipacksedlarna som följer med dessa mediciner. Om du har några frågor om dina mediciner, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Kontrollera följande punkter och tala om för din läkare som behandlar din infektion med hepatit C-virus (HCV) om något av detta gäller dig.

- Hudutslag
Patienter som tar INCIVO kan utveckla hudutslag. Det kan också förekomma klåda vid utslaget. Vanligtvis är hudutslagen milda eller måttliga, men de kan vara, eller kan bli, allvarliga och/eller livshotande. **Du måste kontakta din läkare omedelbart** om du utvecklar ett utslag

eller har utslag som blir värre. Behandlingen med INCIVO får inte återupptas om din läkare har avbrutit behandlingen. **Du måste noggrant läsa informationen under Hudutslag i avsnitt 4 Eventuella biverkningar.**

- **Anemi (minskning av dina röda blodkroppar)**
Tala om för din läkare om du upplever trötthet, svaghet, andfåddhet, yrsel och/eller känslan av att hjärtat rusar. Detta kan vara symtom på anemi.
- **Hjärtproblem**
Tala om för din läkare om du har hjärtsvikt, oregelbundna hjärtslag, långsam hjärtfrekvens, ett tillstånd som är synligt på ett elektrokardiogram (EKG) som kallas "QT-förlängningssyndrom", eller om det i släkten funnits ett hjärtfel som kallas "medfött QT-syndrom".
Din läkare kan begära ytterligare undersökningar under din INCIVO-behandling.
- **Leverproblem**
Tala om för din läkare om du har haft andra problem med levern, såsom leversvikt. Tecken kan vara guldfärgning av hud eller ögon (guldot), svullnad i buken (ascites) eller benen på grund av vätskeansamling, och blödningar från svullna blodkärl (varicer) i matstrupan. Läkaren kan utvärdera hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan behandlas med INCIVO.
- **Infektioner**
Tala om för din läkare om du har en hepatit B-infektion så att din läkare kan avgöra om INCIVO är rätt behandling för dig.
- **Organtransplantation**
Tala om för din läkare om du har fått eller ska få en lever eller något annat organ transplanterat eftersom INCIVO kanske är inte rätt behandling för dig i en sådan situation.

Blodprover

Din läkare kommer att låta utföra blodprover innan behandlingen startar och regelbundet under behandlingen:

- för att undersöka hur mycket virus som finns i ditt blod och för att avgöra om du har den virustyp (genotyp 1) som kan behandlas med INCIVO. Beslut rörande din behandling kan baseras på resultaten av dessa tester. Läkaren kommer att följa ditt tidiga svar på behandlingen och hur mycket virus som finns i ditt blod. Om din behandling inte fungerar, kan din läkare komma att avbryta behandlingen. Om din läkare avbryter din behandling med INCIVO så får den inte påbörjas igen.
- för att se om du lider av anemi (minskat antal av dina röda blodkroppar).
- för att kontrollera förändringar på vissa värden på dina blodceller eller blodkemi. Detta kan ses i resultaten från blodproverna. Din läkare kommer att förklara dessa för dig. Exempel är blodcellsräkning, sköldkörtelnivåer (sköldkörteln sitter i halsen och kontrollerar din ämnesomsättning), lever- och njurfunktionsprover.

INCIVO har bara använts av ett begränsat antal patienter i åldern 65 år och äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp, diskutera behandling med INCIVO med din läkare.

Barn och ungdomar

INCIVO är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar eftersom det inte har studerats tillräckligt i patienter under 18 år.

Andra läkemedel och INCIVO

INCIVO kan påverka andra läkemedel eller andra läkemedel kan påverka INCIVO. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare om du använder något av följande läkemedel:

Läkemedel (aktiva substansens namn)	Användningsområde för läkemedlet
flekainid, propafenon	för att behandla vissa hjärtsjukdomar såsom oregelbunden hjärtrytm (antiarytmika)
alfentanil, fentanyl	för att behandla smärta (analgetika) eller vid operation för att framkalla sömn
digoxin, intravenöst lidokain	för att behandla vissa hjärtsjukdomar såsom onormal hjärtrytm (antiarytmika)
klaritromycin, erytromycin, telitromycin, troleandomycin	för att behandla bakteriella infektioner (antibiotika)
warfarin, dabigatran	för att förhindra att blodproppar bildas (antikoagulantia)
escitalopram, trazodon	för att behandla humörsvängningar (antidepressiva läkemedel)
Metformin	för att behandla diabetes (diabetesläkemedel)
Domperidon	för att behandla kräkningar och illamående (antiemetika)
itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	för att behandla svampinfektioner (antimykotika)
Kolchicin	för att behandla inflammatorisk artrit (läkemedel mot gikt)
Rifabutin	för att behandla vissa infektioner (medel mot mykobakterier)
alprazolam, midazolam för injektion	för att hjälpa dig sova och/eller dämpa ångest (bensodiazepiner)
Zolpidem	för att hjälpa dig sova och/eller dämpa ångest (bensodiazepinbesläktade lugnande medel)
amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	för att sänka blodtrycket (kalciumblockerare)
Maravirok	för att behandla HIV-infektion (CCR5-hämmare)
budesonid, flutikason för inhalation eller för nasal användning, dexametason om det tas via munnen eller som injektion	för att behandla astma eller för att behandla inflammatoriska och autoimmuna tillstånd (kortikosteroider)
Bosentan	för att behandla en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension (endotelinreceptorantagonist)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	för att behandla HIV-infektion (HIV-proteashämmare)
abakavir, efavirenz, tenofovirdisoproxil fumarat, zidovudin	för att behandla HIV-infektion (hämmare av omvänt transkriptas)
fluvastatin, pravastatin, pravastatin, rosuvastatin	för att sänka kolesterolnivåerna (HMG CoA-reduktashämmare)
alla typer av hormonella preventivmedel ("p-piller")	hormonbaserade preventivmedel
östrogebaserade läkemedel	hormonell substitutionsbehandling
enilsporsin, sirolimus, takrolimus	för att dämpa ditt immunförsvar (immunsuppressiva medel), läkemedel som används mot vissa reumatiska sjukdomar eller för att undvika problem vid organtransplantation
Salmeterol	för att förbättra andningen vid astma genom luftvägsvidgning (inhalerade betastimulerare)
Repaglinid	för behandling av typ 2 diabetes (blodsockersänkande läkemedel)
Metadon	för behandling av beroende av opioider (narkotika)

sildenafil, tadalafil, vardenafil	för att behandla impotens eller för att behandla en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension (PDE5-hämmare)
-----------------------------------	---

INCIVO med mat och dryck

INCIVO måste alltid tas tillsammans med mat. Maten är viktig för att få rätta läkemedelsnivåer i kroppen.

Graviditet och amning

Om du är **gravid**, får du inte använda INCIVO. INCIVO måste användas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Ribavirin kan skada ditt foster. Det är därför absolut nödvändigt att du vidtar alla försiktighetsåtgärder för att inte bli gravid under denna behandling.

Om du eller om din kvinnliga partner blir gravid under INCIVO-behandling eller under de efterföljande månaderna, så måste du kontakta din läkare omedelbart (se avsnitt "Försiktighet gällande graviditet för män och kvinnor" nedan).

Om du **ammar** måste du sluta med amningen innan behandlingen med INCIVO påbörjas. Det är inte känt om telaprevir, den aktiva substansen i INCIVO, återfinns i bröstmjolk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Försiktighet gällande graviditet för män och kvinnor

Eftersom INCIVO måste användas i kombination med ribavirin och att ribavirin kan vara mycket skadligt för fostret, måste både kvinnliga och manliga patienter vidta **särskilda försiktighetsåtgärder** i syfte att förhindra graviditet. Alla preventivmetoder kan misslyckas, och därför måste du och din partner använda minst två effektiva preventivmedel **under behandling med INCIVO och efteråt**. Efter behandlingen med INCIVO, vänligen läs bipacksedeln för ribavirin gällande behovet av fortsatt födelsekontroll.

Kvinnliga patienter i fertil ålder och deras manliga partners

Ett hormonbaserat preventivmedel ("p-piller") kan vara otillförlitligt under behandlingen med INCIVO. Därför måste du och din partner använda två andra preventivmetoder under tiden du behandlas med INCIVO och i 2 månader efter avslutad behandling med INCIVO.

Du måste läsa bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin för ytterligare information.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa patienter kan drabbas av svimning eller problem med synen under behandlingen med INCIVO. Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner av yrsel eller har problem med synen medan du använder INCIVO.

Läs även bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin.

INCIVO innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 2,3 mg natrium per tablett, vilket måste beaktas av patienter som står på en natriumkontrollerad kost. Berätta för din läkare om du måste tänka på ditt saltintag eller står på natriumkontrollerad kost.

3. Hur du använder INCIVO

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Anvisningar för korrekt användning

Din läkare kommer att bestämma den rätta doseringen för dig.
Rekommenderad dos är:

- **3 tabletter** av INCIVO **två gånger dagligen (morgon och kväll) med mat**. Den totala dosen är 6 tabletter per dag,
eller
- **2 tabletter** av INCIVO **var 8:e timme med mat**. Den totala dosen är 6 tabletter per dag.

Om du har en infektion med både hepatit C-virus och humant immunbristvirus och tar efavirenz är den rekommenderade dosen **3 tabletter INCIVO var 8:e timme med mat**.

Du måste alltid ta INCIVO med mat för att få de rätta läkemedelsnivåerna i kroppen. Du får inte minska på dosen av INCIVO. Tabletterna ska sväljas hela. Tabletterna ska inte tuggas, brytas eller upplösas före nedsväljning. Tala om för sjukvårdspersonalen om du har svårt att svälja tabletterna hela.

Eftersom INCIVO alltid måste användas tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin, läs också doseringsanvisningarna i respektive bipacksedel för dessa läkemedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du behöver hjälp.

Använd INCIVO tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin i 12 veckor. Den totala behandlingstiden med peginterferon alfa och ribavirin varierar från 24 till 48 veckor beroende på behandlingssvar och om du har behandlats tidigare. Din läkare kommer att mäta virusnivåerna i ditt blod vid vecka 4 och vecka 12 för att fastställa din behandlingstid. Den rekommenderade totala behandlingstiden för patienter som har genomgått levertransplantation är 48 veckor. Rådgör med din läkare och följ den rekommenderade behandlingstiden.

Om din läkare avbryter din behandling med INCIVO på grund av biverkningar eller för att din behandling inte fungerar, så får inte behandling med INCIVO påbörjas igen.

Öppning av barnskyddande lock



Plastburken är försedd med ett barnskyddande lock och ska öppnas så här:

- Tryck ned plastlocket och vrid samtidigt moturs.
- Ta av det avskruvade locket.

Om du har använt för stor mängd av INCIVO

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart för råd.

I fall av överdos kan du känna av illamående, huvudvärk, diarré, minskad aptit, onormal smak i munnen och kräkningar.

Om du har glömt att använda INCIVO

Om du tar INCIVO två gånger dagligen (morgon och kväll)

Om du upptäcker den glömda dosen **inom 6 timmar**, måste du ta 3 tabletter omedelbart. Ta alltid tabletterna med mat. Om du upptäcker den glömda dosen **efter mer än 6 timmar**, hoppa över intaget och ta kommande doser som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du tar INCIVO var 8:e timme

Om du upptäcker den glömda dosen **inom 4 timmar**, måste du ta 2 tabletter omedelbart. Ta alltid tabletterna med mat. Om du upptäcker den glömda dosen **efter mer än 4 timmar**, hoppa över intaget och ta kommande doser som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda INCIVO

Såvida din läkare inte rekommenderar dig att avsluta behandlingen, fortsätt att ta INCIVO för att försäkra dig om att ditt läkemedel fortsätter att hämma viruset. INCIVO får inte börja användas igen om din läkare har avbrutit behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Hudutslag

Patienter som tar INCIVO får ofta ett kliande hudutslag. Vanligtvis är utslaget av ett mildt eller måttligt slag, men hudutslaget kan vara eller bli allvarligt och/eller livshotande. I sällsynta fall kan patienter ha andra symtom samtidigt med hudutslaget och det kan vara ett tecken på en allvarlig hudreaktion.

Kontakta din läkare omedelbart om du får hudutslag.

Kontakta också din läkare omedelbart:

- om dina utslag förvärras, ELLER
- om du utvecklar andra symtom tillsammans med hudutslag såsom:
 - feber
 - trötthet
 - svullnad i ansiktet
 - svullnad av lymfkörtlar, ELLER
- om du har utbredda hudutslag med fjällande hud, som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, smärtsamma hudblåsor och blåsor i munnen, i ögonen och/eller på könsorganen.

Din läkare bör undersöka dina hudutslag för att avgöra hur de ska hanteras. Läkaren kan avbryta din behandling. INCIVO-behandlingen får inte startas igen om den avbrutits av din läkare.

Kontakta även din läkare omedelbart om du får något av följande symtom:

- trötthet, svaghet, andfåddhet, yrsel och/eller känsla av hjärtrusning. Detta kan vara symtom på anemi (minskat antal av de röda blodkropparna)
- svimning
- smärtsam inflammation i lederna, oftast i foten (gikt)
- problem med synen
- blödning från ändtarmsöppningen
- svullnad i ansiktet.

Frekvensen av biverkningar i samband med INCIVO-behandling ges nedan.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- illamående, diarré, kräkningar
- uppsvämda blodkärl i ändtarmen eller ändtarmsöppningen (hemorrojder), smärta i ändtarmsöppningen eller ändtarmen
- hudutslag och hudklåda.

Värniga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 användare)

- svampinfektion i munnen
- lågt antal blodplättar, minskning av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar), minskad aktivitet i sköldkörteln, ökning av urinsyra i blodet, minskning av kalium i blodet, ökning av bilirubin i blodet
- smakförändringar
- svimning
- klåda runt om eller i närheten av ändtarmsöppningen, blödning runt om eller i närheten av ändtarmsöppningen, sår eller sprickbildning i ändtarmsöppningen som kan orsaka smärta och/eller blödning vid avföring
- röd, sprucken, torr, fjällande hud (eksem), utslag med röd, sprucken, torr, fjällande hud (exfoliativa utslag)

- svullnad i ansiktet, svullnad av armarna och/eller benen (ödem)
- onormal smak av produkten.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- ökning av kreatinin i blodet
- smärtsam inflammation i lederna, vanligen i fötterna (gikt)
- skada i bakre delen av ögat (näthinnan)
- inflammation i ändtarmsöppningen eller ändtarmen
- inflammation i bukspottkörteln
- allvarliga hudutslag som kan åtföljas av feber, trötthet, svullnad i ansiktet eller lymfkörtlarna, ökning av eosinofiler (en typ av vita blodkroppar), påverkan på levern, njurarna och lungorna (en reaktion som kallas DRESS)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskebrist. Tecken och symtom på vätskebrist omfattar ökad törst, munntorrhet, minskad urineringsfrekvens eller -volym och mörkfärgad urin. Det är viktigt att inta rikligt med vätska under kombinationsbehandling med INCIVO.

Sällsynta biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare)

- utbredda, allvarliga utslag med avflagnande hud som kan åtföljas av feber, influensa-liknande symtom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Läs också bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin om biverkningar som har rapporterats för dessa produkter.

5. Hur INCIVO ska förvaras

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

INCIVO tabletter ska förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Varje burk innehåller en påse eller två påsar med torkmedel för att hålla tabletterna torra. Avlägsna inte detta torkmedel från burken. Torkmedlet får inte ätas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är telaprevir. Varje tablett innehåller 375 mg telaprevir.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

hypromellosacetatsuccinat, kalciumvätefosfat (vattenfritt), mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, natriumlaurylsulfat, kroskarmellosnatrium, natriumstearylfumarat.

Filmdragering

polyvinylalkohol, makrogol, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filmdragerad tablett. Gula, kapselformade tabletter ungefär 20 mm i längd, märkta med ”T375” på ena sidan.

INCIVO tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 burk eller 4 burkar per kartong. Varje burk innehåller en påse eller två påsar med torkmedel för att hålla tabletterna torra.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Denmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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 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.
Oreškovićeve 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.
Hörgatan 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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning