

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

Pomoćna tvar: 2,3 mg natrija u jednoj filmom obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute tablete ovalnog oblika duljine oko 20 mm, s oznakom "T375" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

INCIVO je indiciran u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 i kompenziranom bolešću jetre (uključujući cirozu):

- koji prethodno nisu bili liječeni,
- koji su prethodno bili liječeni s monoterapijom interferonom alfa (pegiliranim ili nepegiliranim) ili u kombinaciji s ribavirinom, uključujući bolesnike s relapsom, s djelomičnim terapijskim odgovorom i one koji nisu odgovorili na ranije liječenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje INCIVOM treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

INCIVO treba uzimati u dozi od 1125 mg (tri filmom obložene tablete od 375 mg) peroralno dva puta na dan (b.i.d.) uz obrok. Alternativno, može se uzimati 750 mg (dvije tablete od 375 mg) peroralno svaki 8 sati uz obrok. Ukupna dnevna doza je 6 tableta (2250 mg). Uzimanje INCIVA bez hrane ili neprikladno doziranje preporučenog doziranja može dovesti do smanjene koncentracije telaprevira u plazmi te smanjenja terapijskog učinka INCIVA.

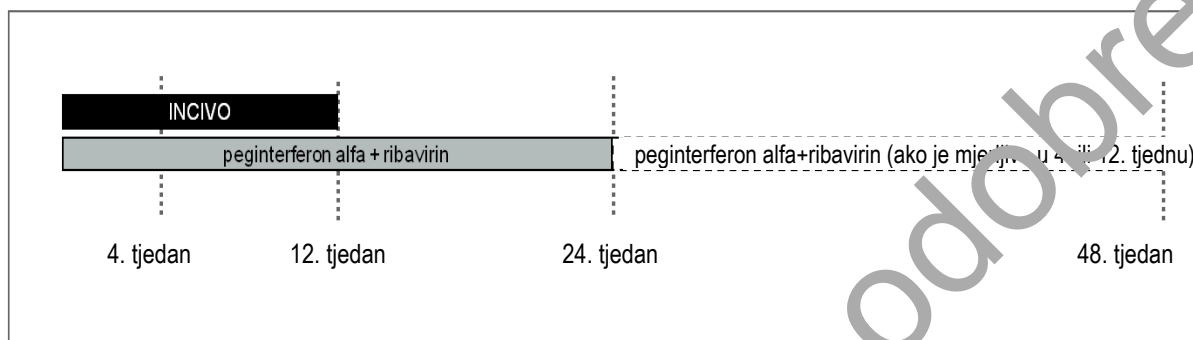
INCIVO treba primijeniti zajedno s ribavirinom i peginterferonom alfa-2a ili -2b. Molimo vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 vezano uz odabir peginterferona alfa-2a ili -2b. Za posebne upute vezane uz doziranje peginterferona alfa i ribavirina potrebno je pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Trajanje liječenja – Odrasli bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnici s relapsom nakon prethodnog liječenja

INCIVO se mora početi uzimati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom i primjenjivati tijekom 12 tjedana (vidjeti Sliku 1).

- Bolesnici u kojih ribonukleinska kiselina virusa hepatitisa C (HCV RNK) nije mjerljiva (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu liječenja nastaviti će primati samo peginterferon alfa i ribavirin još 12 tjedana, tako da liječenje traje ukupno 24 tjedna.
- Bolesnici u kojih je mjerljiva HCV RNK u 4. ili 12. tjednu liječenja nastaviti će primati samo peginterferon alfa i ribavirin još 36 tjedana, tako da liječenje traje ukupno 48 tjedana.
- Svim bolesnicima s cirozom, bez obzira na to je li u njih mjerljiva HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. ili 12. tjednu liječenja, preporučuje se davati samo peginterferon alfa i ribavirin tijekom dodatnih 36 tjedana, tako da liječenje traje ukupno 48 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Slika 1: Trajanje liječenja bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnika s relapsom nakon prethodnog liječenja

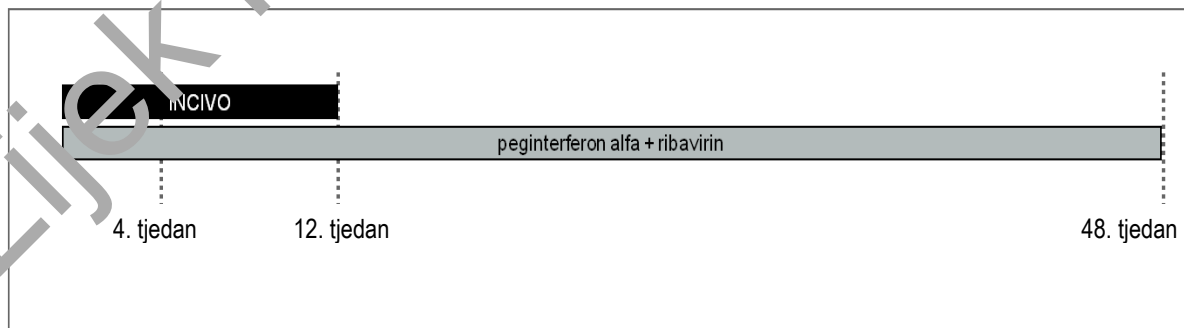


Da bi se odredilo trajanje liječenja potrebno je u 4. i 12. tjednu odrediti koncentraciju HCV RNK. Za provjeru jesu li koncentracije HCV RNK nemjerljive (cilj nije izmjeren), u fazi III ispitivanja, koristio se osjetljivi test lančane reakcije polimerazom (PCR) u stvarnom vremenu s granicom kvantifikacije od 25 IU/ml i granicom mjerljivosti od 10-15 IU/ml (vidjeti dio 5.1). Nalaz mjerljive HCV RNK, koja je ispod donje granice kvantifikacije testa, ne bi se smio uzeti kao „nemjerljiva” (cilj nije izmjeren) HCV RNK pri odlučivanju o trajanju liječenja, jer to može dovesti do nedovoljnog trajanja terapije i više stope relapsa. Za smjernice o prestanku liječenja INCIVOM, peginterferonom alfa i ribavirinom vidjeti tablicu 1.

Trajanje liječenja – Prethodno liječeni odrasli bolesnici s djelomičnim terapijskim odgovorom i oni koji nisu odgovorili na ranije liječenje

INCIVO se mora početi uzimati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom i primjenjivati tijekom 12 tjedana, a nakon toga se liječenje nastavlja samo peginterferonom alfa i ribavirinom (bez INCIVA) do ukupnog trajanja liječenja od 48 tjedana (vidjeti sliku 2).

Slika 2: Trajanje liječenja prethodno liječenih bolesnika s djelomičnim terapijskim odgovorom i onih koji nisu odgovorili na ranije liječenje



Razine HCV RNK treba pratiti u 4. i 12. tjednu. Smjernice za prestanak liječenja INCIVOM, peginterferonom alfa i ribavirinom vidjeti u tablici 1.

Svi bolesnici

S obzirom da kod bolesnika s neadekvatnim virološkim odgovorom postizanje trajnog virološkog odgovora (engl. *sustained virologic response*, SVR) nije vjerojatno, preporučuje se da bolesnici s HCV RNK > 1000 IU/ml u 4. ili 12. tjednu prekinu terapiju (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Smjernice za prestanak liječenja INCIVOM, peginterferonom alfa i ribavirinom		
Lijekovi	HCV RNK > 1000 IU/ml nakon 4 tjedna liječenja^a	HCV RNK > 1000 IU/ml nakon 12 tjedana liječenja^a
INCIVO	Trajno prekinuti liječenje	Završeno liječenje INCIVOM
Peginterferon alfa i ribavirin	Trajno prekinuti liječenje	

^a liječenje INCIVOM, peginterferonom alfa i ribavirinom. Ove smjernice možda neće jednako vrijediti ako se prije početka terapije INCIVOM provelo uvodno liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom (vidjeti dio 5.1).

U fazi III ispitivanja niti jedan od bolesnika s HCV RNK > 1000 IU/ml u 4. ili 12. tjednu nije postigao SVR uz nastavak liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom. Od bolesnika u fazi III ispitivanja koji prethodno nisu bili liječeni SVR postiglo je 4/16 (25%) bolesnika s HCV RNK između 100 IU/ml i 1000 IU/ml u 4. tjednu. Od bolesnika s koncentracijom HCV RNK između 100 IU/ml i 1000 IU/ml u 12. tjednu trajni virološki odgovor postiglo je 2/8 (25%) bolesnika.

U bolesnika bez prethodnog terapijskog odgovora potrebno je razmotriti dodatno mjerenje HCV RNK između 4. i 12. tjedna. Ako je koncentracija HCV RNK > 1000 IU/ml, potrebno je prekinuti primjenu INCIVA, peginterferona alfa i ribavirina.

U bolesnika čije liječenje ukupno traje 48 tjedana primjenu peginterferona alfa i ribavirina potrebno je prekinuti ako je HCV RNK mjerljiva u 24. ili 36. tjednu liječenja.

INCIVO se mora uzimati s peginterferonom alfa i ribavirinom kako bi se spriječio neuspjeh liječenja.

Kako bi se spriječio neuspjeh liječenja, ne smije se smanjiti doza niti prekinuti primjena INCIVA.

Ako se liječenje INCIVOM prekine zbog nespojivosti ili nedovoljnog virološkog odgovora, liječenje INCIVOM se ne smije ponovno započeti.

Smjernice o prilagodbama doze, prekidu, prestanku i ponovnom nastavku liječenja za peginterferon alfa i ribavirin navedene su u pripadajućem Sažetku opisa svojstava svakog pojedinog lijeka (vidjeti dio 4.4).

Kada se primjenjuje dva puta na dan (b.i.d.), u slučaju da se s primjenom INCIVA zakasni manje od 6 sati od vremena kad se lijek obično uzima, bolesnicima treba savjetovati da čim prije uzmu propisanu dozu INCIVA uz obrok. Ako se propuštena doza primjeti nakon više od 6 sati od vremena kad je bolesnik trebao uzeti INCIVO, propuštenu dozu treba preskočiti te nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Kada se primjenjuje svakih 8 sati, u slučaju da se s primjenom INCIVA zakasni manje od 4 sata od vremena kad se lijek obično uzima, bolesnicima treba savjetovati da čim prije uzmu propisanu dozu INCIVA uz obrok. Ako se propuštena doza primjeti nakon više od 4 sata od vremena kad je bolesnik trebao uzeti INCIVO, propuštenu dozu treba preskočiti te nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne postoje klinički podaci o primjeni INCIVA u bolesnika s HCV-om i umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$) (vidjeti dio 4.4). U HCV negativnih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu primijećene klinički važne promjene izloženosti telapreviru (vidjeti dio 5.2). Stoga se u bolesnika s HCV-om i oštećenjem funkcije bubrega ne preporučuje prilagodba doze INCIVA.

Nema kliničkih podataka o primjeni INCIVA u bolesnika na hemodijalizi.

Za bolesnike s CrCl < 50 ml/min, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Oštećenje funkcije jetre

INCIVO se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B ili C, indeks ≥ 7) ili dekompenziranom bolešću jetre (ascites, krvarenje uslijed portalne hipertenzije, encefalopatija i/ili žutica tipa različitog od Gilbertovog sindroma, vidjeti dio 4.4). Kad se INCIVO primjenjuje u bolesnika s hepatitisom C i blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A, rezultat 5-6), prilagodba doze nije potrebna.

Vidjeti također Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin koji su kontraindicirani kad je Child-Pugh indeks ≥ 6 .

Koinfekcija HCV-om i virusom humane imunodeficijencije tipa (HIV)-1

Bolesnici koji su istodobno inficirani s HCV-om i HIV-om-1 moraju se liječiti na isti način kao i bolesnici s HCV monoinfekcijom. Potrebno je pažljivo uzeti u obzir interakcije lijekova (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Bolesnici na režimu temeljenom na efavirenzu, moraju uzeti 1200 mg INCIVA, svakih 8 sati. Za ishode u bolesnika s istodobnom HIV infekcijom, vidjeti dio 5.1.

Bolesnici s transplantiranom jetrom bez ciroze

Liječenje INCIVOM se mora započeti u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom i primjenjivati tijekom 12 tjedana uz dodatnih 36 tjedana liječenja samo peginterferonom alfa i ribavirinom do ukupnog trajanja liječenja od 48 tjedana. Kod stabilnih bolesnika s transplantiranom jetrom, prilagodba doze INCIVA nije potrebna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Na početku liječenja INCIVOM, preporučena je niža doza ribavirina (600 mg/dan, vidjeti dio 5.1). Na početku i prilikom prekida liječenja INCIVOM, doze istodobno primjenjenog ciklosporina A ili ciklosporina B, moraju se znatno prilagoditi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5, Imunosupresivi).

Stariji bolesnici

Postoje samo ograničeni klinički podaci o primjeni INCIVA u bolesnika s HCV-om starosti ≥ 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka INCIVA u djece u dobi < 18 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Bolesnike treba uputiti da tablete progutaju cijele (npr. bolesnici ne smiju žvakati, lomiti niti otapati tablete).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s djelatnim tvarima čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Te djelatne tvari uključuju alufuzosin, amiodaron, bepridil, kinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziđ, ergot alkaloidne soli (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil ili tadalafil (samo kad se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije), kvetiapin i midazolam ili triazolam za peroralnu primjenu (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s antiaritmikima skupine Ia ili III, osim intravenskog lidokaina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena INCIVA s djelatnim tvarima koje snažno induciraju CYP3A, npr. rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenitoin i fenobarbital, i stoga mogu dovesti do smanjene izloženosti i prestanka djelotvornosti INCIVA.

Za popis kontraindikacija za peginterferon alfa i ribavirin, vidjeti odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka, budući da se INCIVO mora primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Težak osip

Teške, potencijalno po život opasne i fatalne kožne reakcije prijavljene su uz kombinirano liječenje s lijekom INCIVO. Toksična epidermalna nekroliza (TEN), uključujući onu s fatalnim ishodom, zabilježena je nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Fatalni slučajevi prijavljeni su u bolesnika s progresivnim osipom i sistemskim simptomima koji su nastavili primati INCIVO u kombiniranom liječenju nakon prepoznavanja ozbiljnih kožnih reakcija.

U fazi II i III placebom kontroliranih ispitivanja težak osip (prvenstveno ekcematozan, pruhica i koji zahvaća više od 50% površine tijela) prijavljen je u 4,8% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje INCIVOM u usporedbi s 0,4% bolesnika koji su primali peginterferon alfa i ribavirin. Dostupni podaci sugeriraju da peginterferon alfa, a možda i ribavirin, mogu doprinijeti uestalosti i težini osipa koji je povezan s kombiniranim liječenjem INCIVOM.

Zbog pojave osipa 5,8% bolesnika prekinulo je liječenje INCIVOM, a 2,5% bolesnika prekinulo je kombinirano liječenje INCIVOM, dok prekida zbog pojave osipa nije bilo u bolesnika koji su primali peginterferon alfa i ribavirin.

U fazi II i III placebom kontroliranih ispitivanja 0,4% bolesnika imalo je osip za koji se sumnjalo da je uzrokovan lijekom, s eozinofilijom i sustavnim simptomima (engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, **DRESS**). U kliničkom iskustvu s INCIVOM manje od 0,1% bolesnika dobilo je **Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)**. Sve navedene reakcije povukle su se po prestanku liječenja.

DRESS se manifestira kao osip s eozinofilijom povezan s jednim ili više od sljedećih znakova: vrućica, limfadenopatija, edem lica i zahvaćenos unutarnjih organa (jetre, bubrega, pluća). DRESS se može pojaviti u bilo koje vrijeme nakon početka liječenja, premda se u većini slučajeva pojavio između šestog i desetog tjedana od početka liječenja INCIVOM.

Liječnici koji propisuju lijek trebaju bolesnike u potpunosti upoznati s rizikom pojave teških osipa te ih upozoriti da se odmah moraju javiti liječniku ako se pojavi novi ili pogorša postojeći osip. Sve vrste osipa treba pratiti zbog prognoze i to do njegovog povlačenja. Za povlačenje osipa može biti potrebno i nekoliko tjedana. Druge lijekove povezane s teškim kožnim reakcijama treba primjenjivati s oprezom tijekom kombiniranog liječenja s INCIVOM kako bi se izbjegla mogućnost zabune pri određivanju koji od lijekova može pridonositi teškoj kožnoj reakciji. U slučaju ozbiljne kožne reakcije mora se razmotriti prekid liječenja drugim lijekovima za koje se zna da su povezani s ozbiljnim kožnim reakcijama.

Za dodatne informacije o blagom do umjerenom osipu, vidjeti dio 4.8.

Preporuke za praćenje kožnih reakcija i prekid primjene INCIVA, ribavirina i peginterferona alfa sažete su prikazane u sljedećoj tablici:

Opseg i značajke kožnih reakcija	Preporuke za praćenje kožnih reakcija i prekid primjene INCIVA, ribavirina i peginterferona alfa zbog teškog osipa
Blagi osip: lokalizirana erupcija na koži i/ili erupcija na koži ograničene proširenosti (na najviše nekoliko izoliranih mjesta na tijelu)	Pratiti bolesnika zbog napredovanja osipa ili sustavnih simptoma do povlačenja osipa.

Umjereni osip: difuzni osip zahvaća $\leq 50\%$ površine tijela	Pratiti bolesnika zbog napredovanja osipa ili sustavnih simptoma do povlačenja osipa. Razmotrite savjetovanje s dermatologom. Za umjereni osip koji je progresivan, potrebno je razmotriti trajni prestanak primjene INCIVA. Ako se osip ne poboljša unutar 7 dana nakon prekida primjene INCIVA, treba prekinuti primjenu ribavirina. Primjenu ribavirina treba prekinuti i prije ako se osip nastavi pogoršavati unatoč prekidu primjene telaprevira. Peginterferon alfa može se nastaviti primjenjivati ako ne postoji medicinska indikacija za prekid njegove primjene. Kod umjerenog osipa koji prelazi u teži ($\geq 50\%$ površine tijela), primjenu INCIVA treba trajno prekinuti (vidjeti niže).
Teški osip: Osip zahvaća $> 50\%$ površine tijela ili je povezan s vezikulama, bulama, i drugim ulceracijama, osim SJS.	Odmah trajno prekinuti primjenu INCIVA. Preporučuje se potražiti savjet specijalista dermatologije. Pratiti zbog napredovanja osipa ili sustavnih simptoma do povlačenja osipa. Peginterferon alfa i ribavirin mogu se nastaviti primjenjivati. Ako se ne primijeti poboljšanje unutar 7 dana nakon prekida primjene INCIVA, potrebno je razmotriti prekid i prestanak primjene ribavirina i/ili peginterferona alfa, istodobno ili jednog za drugim. Ako postoji medicinska indikacija, primjenu peginterferona alfa i ribavirina može biti potrebno prekinuti i prije, privremeno ili trajno.
Ozbiljne kožne reakcije uključujući osip s sistemskim simptomima, progresivni teški osip, sumnja ili dijagnoza generalizirane bulozne erupcije, DRESS, SJS/TEN, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, multiformni eritem.	Trajni i neodložni prestanak primjene INCIVA, peginterferona alfa i ribavirina. Potražite savjet specijalista dermatologije.

Ukoliko je prekinuta njegova primjena zbog kožne reakcije, INCIVO se ne smije ponovno početi primjenjivati. Za teške kožne reakcije povezane s peginterferonom alfa i ribavirinom, vidjeti pripadajuće Sažetke opisa svojstava lijeka.

Anemija

U fazi II i III placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja ukupna incidencija i težina anemije bila je povećana uz kombinirano liječenje INCIVOM u usporedbi s liječenjem samo peginterferonom alfa i ribavirinom. Vrijednosti hemoglobina < 10 g/dl bile su zabilježene u 34% bolesnika koji su primali terapiju kombiniranu s INCIVOM i 14% bolesnika koji su primali peginterferon alfa i ribavirin. Vrijednosti hemoglobina $< 8,5$ g/dl bile su zabilježene u 8% bolesnika koji su primali terapiju kombiniranu s INCIVOM u odnosu na 2% bolesnika koji su primali peginterferon alfa i ribavirin. Smanjenje vrijednosti hemoglobina javlja se u prva 4 tjedna liječenja, pri čemu se najniže vrijednosti postižu na kraju liječenja INCIVOM. Vrijednosti hemoglobina postupno se poboljšavaju nakon završetka liječenja INCIVOM.

Hemoglobin treba redovito pratiti prije i tijekom kombiniranog liječenja INCIVOM (vidjeti dio 4.4, Laboratorijski nalazi).

Za zbrinjavanje anemije nastale liječenjem, prednost se daje smanjenju doze ribavirina. Za informacije o smanjenju doze i/ili prekidu primjene ribavirina pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin. Ako se primjena ribavirina trajno prekine radi zbrinjavanja anemije, mora se trajno prekinuti i primjena INCIVA. Ako se INCIVO prestane primjenjivati zbog anemije, bolesnici mogu nastaviti liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom. Ribavirin se može ponovno početi primjenjivati uz prilagodbu doze prema smjernicama za ribavirin. Doza INCIVA se ne smije smanjiti, a nakon prestanka uzimanja INCIVO ne smije se početi ponovno primjenjivati.

Trudnoća i potrebna kontracepcija

Budući da se INCIVO mora primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, kontraindikacije i upozorenja koja vrijede za navedene lijekove, vrijede i za kombiniranu terapiju.

Ribavirin je imao značajne teratogene i/ili embriocidne učinke u svih životinjskih vrsta koje su n u bile izložene, stoga je potreban krajnji oprez kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica muških bolesnika.

Bolesnice reproduktivne dobi i njihovi muški partneri, kao i muški bolesnici i njihove partnerice, moraju koristiti 2 učinkovite kontracepcijske metode za vrijeme i nakon liječenja INCIVOM, kako je preporučeno u Sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin i opisano u daljnjem tekstu.

Za vrijeme liječenja INCIVOM i do dva mjeseca nakon prestanka njegove primjene, može se uzimati hormonska kontracepcija, ali ona možda ne bude pouzdana (vidjeti dio 4.5). Za to vrijeme, bolesnice koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti dvije učinkovite nehormonske metode kontracepcije. Dva mjeseca nakon završetka liječenja INCIVOM, hormonska kontracepcija ponovno postaje prihvatljiva kao jedna od dvije potrebne metode kontrole začeca.

Za dodatne informacije, vidjeti dijelove 4.5 i 4.6.

Srčani i krvožilni učinci

Rezultati ispitivanja provedenih u zdravih ispitanika pokazali su umjereni učinak telaprevira u dozi od 1875 mg svakih 8 sati na QTcF interval uz placebo prilagođeno maksimalno prosječno produljenje za 8,0 ms (90% CI: 5,1-10,9) (vidjeti dio 5.1). Učinkovitost pri ovoj dozi bila je usporediva izloženosti bolesnika s HCV infekcijom koji su primili dozu od 750 mg INCIVA svakih 8 sati uz peginterferon alfa i ribavirin. Moguće kliničko značenje ovih nalaza nije poznato.

U primjeni INCIVA s antaritmicima skupine Ic, tj. propafenonom i flekainidom, potreban je oprez kao i odgovarajuće kliničko i EKG praćenje.

Preporučuje se oprez kad se INCIVO propisuje istodobno s lijekovima za koje se zna da izazivaju produljenje QT intervala i koji su supstrati CYP3A, kao što su eritromicin, klaritromicin, telitromicin, posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, takrolimus i salmeterol (vidjeti dio 4.5). Istodobnu primjenu INCIVA s domperidonom treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5). INCIVO može povišiti koncentraciju istodobno primijenjenih lijekova, što može povećati rizik od srčanih nuspojava povezanih s tim lijekovima. U slučaju procjene da je istodobna primjena takvih lijekova s INCIVOM neophodna, preporučuje se klinički nadzor, uključujući praćenje EKG-a. Za lijekove koji su kontraindicirani s INCIVOM, vidjeti također dio 4.3.

Primjenu INCIVA treba izbjegavati u bolesnika s kongenitalnim produljenjem QT intervala ili s kongenitalnim produljenjem QT intervala ili iznenadnom smrću u obiteljskoj anamnezi. U slučaju da se liječenje INCIVOM smatra neophodnim, bolesnike treba pažljivo pratiti, uključujući praćenje EKG-a.

INCIVO treba primjenjivati s oprezom u bolesnika:

- koji u povijesti bolesti imaju stečeno produljenje QT intervala;
- s klinički značajnom bradikardijom (frekvencija srca trajno < 50 otkucaja u minuti);
- koji u povijesti bolesti imaju srčano zatajenje sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula;

- kojima su potrebni lijekovi za koje se zna da produljuju QT interval, ali čiji metabolizam ne ovisi prvenstveno o CYP3A4 (npr. metadon, vidjeti dio 4.5).
- Takve bolesnike treba pomno pratiti, uključujući EKG praćenje.

Prije početka i za vrijeme terapije INCIVOM treba pratiti i po potrebi korigirati poremećaje elektrolita (npr. hipokalijemiju, hipomagnezijemiju i hipokalcijemiju).

Primjena u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre

Hipoalbuminemija i nizak broj trombocita identificirani su kao prediktori za teške komplikacije jetrene bolesti kao i liječenja koja se temelje na interferonu (npr., dekompenzacija jetre, ozbiljne bakterijske infekcije). Nadalje, uočene su više stope anemije kada se INCIVO uzimao s peginterferonom i ribavirinom u bolesnika s tim obilježjima. INCIVO u kombinaciji s peginterferonom i ribavirinom se ne preporučuje u bolesnika s trombocitima $< 90.000/\text{mm}^3$ i/ili albuminom $< 3,3 \text{ g/dl}$. Kada INCIVO uzimaju bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre, preporučen je strogi nadzor i rano zbrinjavanje nuspojava.

Laboratorijski nalazi

Vrijednosti HCV RNK treba pratiti u 4. i 12. tjednu te kad je to klinički indicirano (vidjeti također smjernice za prestanak primjene INCIVA, dio 4.2).

Sljedeće laboratorijske pretrage (kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, elektrolitima, serumskim kreatininom, pretragama funkcije jetre, TSH i mokraćnom kiselinom) moraju se provesti u svih bolesnika prije početka kombiniranog liječenja INCIVOM.

Sljede preporučene početne vrijednosti za početak kombiniranog liječenja s INCIVOM:

- hemoglobin: $\geq 12 \text{ g/dl}$ (žene); $\geq 13 \text{ g/dl}$ (muškarci)
- broj trombocita $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- apsolutni broj neutrofila $\geq 1500/\text{mm}^3$
- odgovarajuće kontrolirana funkcija tiroidne žlijezde (TSH)
- izračunati klirens kreatinina $\geq 50 \text{ ml/min}$
- kalij $\geq 3,5 \text{ mmol/l}$
- albumin $> 3,3 \text{ g/dl}$

Hematološke pretrage (uključujući diferencijalnu krvnu sliku) preporučuje se napraviti u 2., 4., 8. i 12. tjednu, te ako je klinički potrebno.

Laboratorijske pretrage (elektroliti, kreatinin u serumu, mokraćna kiselina, jetreni enzimi, bilirubin, TSH) preporučuju se jednako često kao i hematološke pretrage ili prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.8).

Vidjeti Sažetke opis svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin, uključujući potrebno testiranje na trudnoću (vidjeti dio 4.6).

Primjena INCIVA u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Faze I i svi ispitivanja provedena su s peginterferonom alfa-2a u kombinaciji s INCIVOM i ribavirinom. Ne postoje podaci o primjeni INCIVA u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b u bolesnika koji su već prethodno bili liječeni, dok su podaci u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ograničeni. U ispitivanju otvorenog tipa, bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni a primali su ili peginterferon alfa-2a/ribavirin ($n = 80$) ili peginterferon alfa-2b/ribavirin ($n = 81$) u kombinaciji s lijekom INCIVO, imali su usporedive stope SVR. Međutim, bolesnici liječeni peginterferonom alfa-2b češće su imali virusni proboj i bilo je manje vjerojatno da će zadovoljiti kriterije skraćenog trajanja ukupnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Općenito

INCIVO se ne smije primjenjivati kao monoterapija i mora se propisivati samo u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Stoga je prije početka primjene INCIVA potrebno provjeriti Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin.

Ne postoje klinički podaci o ponovnom liječenju bolesnika u kojih terapija inhibitorom HCV NS3-4A proteaze nije bila uspješna (vidjeti dio 5.1).

Nedostatan virološki odgovor

Liječenje treba prekinuti u bolesnika koji imaju neodgovarajući virusni odgovor (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4, Laboratorijske pretrage).

Primjena INCIVA u liječenju HCV infekcije izazvane drugim genotipovima

Ne postoji dovoljno kliničkih podataka koji bi podržali liječenje bolesnika s HCV infekcijom izazvanom drugim genotipovima HCV-a osim genotipa 1. Stoga se ne preporučuje primjena INCIVA u bolesnika s genotipom HCV-a koji nije genotip 1.

Oštećenje funkcije bubrega

Djelotvornost i sigurnost primjene u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) ili u bolesnika na hemodijalizi nije utvrđena. Vidjeti dio 4.4, Laboratorijske pretrage i nalazi. Vidjeti također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin kod bolesnika s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

INCIVO nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C, indeks ≥ 10) ili s dekompenziranom bolešću (ascites, krvarenje uslijed portalne hipertenzije, encefalopatija, i/ili žutica tipa različitog od Gilbertovog sindroma) jetre te se ne preporučuje u ovoj populaciji bolesnika.

INCIVO nije bio ispitivan u bolesnika zaraženih HCV-om s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B, indeks 7-9). U bolesnika negativnih na HCV s umjerenim oštećenjem funkcije jetre primijećena je smanjena izloženost telapreviru. Nije utvrđena odgovarajuća doza INCIVA za bolesnike s hepatitisom C i umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se INCIVO ne preporučuje u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Vidjeti Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin, koji se moraju istodobno primjenjivati s INCIVOM.

Bolesnici s transplantiranim organima

INCIVO je bio procijenjen u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u 74 bolesnika s HCV-1 infekcijom nakon transplantacije jetre bez ciroze koji su dobivali ili takrolimus ili ciklosporin A. Na početku liječenja INCIVOM, potrebno je znatno smanjiti doze istodobno primijenjenog takrolimusa ili ciklosporina A, uključujući produljenje intervala doziranja za takrolimus, radi održavanja terapijske koncentracije imunosupresiva u plazmi. Nakon završetka liječenja INCIVOM potrebno je doze takrolimusa ili ciklosporina A povišiti i smanjiti interval doziranja takrolimusa. Neki bolesnici mogu zahtijevati više doze takrolimusa ili ciklosporina A nego na početku liječenja. Ove promjene trebaju se temeljiti na čestom praćenju koncentracija takrolimusa ili ciklosporina A u plazmi za vrijeme liječenja INCIVOM. Za informacije vezane uz primjenu INCIVA u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u bolesnika s HCV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni i prethodno liječenih bolesnika koji su primatelji transplantirane jetre i na stabilnom režimu s imunosupresivima takrolimusom ili ciklosporinom A, vidjeti dijelove 4.2, 4.5, Imunosupresivi, 4.8 i 5.1.

Ne postoje dostupni klinički podaci o liječenju bolesnika INCIVOM u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom prije ili za vrijeme transplantacije jetre ili drugih organa.

Istodobna HCV/HIV infekcija

Interakcije između telaprevira i antiretrovirusnih lijekova za HIV su česte, te se preporuke iz tablice 2, u dijelu 4.5, moraju pažljivo slijediti.

Od režima koji se mogu koristiti kod HIV-a (nisu ograničeni na niže navedene) u obzir se mora uzeti sljedeće:

Atazanavir/ritonavir: ova kombinacija je povezana s visokom učestalošću hiperbilirubinemije/ikterusa. U Ispitivanju HPC3008 (vidjeti dio 4.8 i 5.1), tijekom liječenja lijekom INCIVO, prolazni porasti bilirubina stupnja 3 ($2,5 \leq 5 \times \text{GGN}$) i stupnja 4 ($> 5 \times \text{GGN}$) zabilježeni su u 39% odnosno 22% od 59 bolesnika na atazanaviru/ritonaviru.

Efavirenz: u ovoj kombinaciji doza telaprevira mora se povisiti na 1125 mg, tri puta na dan (svakih 8 sati).

Istodobna HCV/HBV (virus hepatitisa B) infekcija

Ne postoje podaci o primjeni INCIVA u bolesnika s istodobnom HCV/HBV infekcijom.

Pedijatrijska populacija

INCIVO se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zato što u ovoj populaciji nije utvrđena djelotvornost i sigurnost njegove primjene.

Bolest štitnjače

Tijekom kombiniranog liječenja INCIVOM može se povisiti koncentracija tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH), što može ukazivati na pogoršanje postojeće ili povratak prethodne hipotireoze ili novonastalu hipotireozu (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti TSH treba odrediti prije početkom kombiniranog liječenja s INCIVOM te liječiti ih klinički primjerenim načinom, uključujući moguću prilagodbu nadomjesnog liječenja tiroidnim hormonom u bolesnika s postojećom hipotireozom (vidjeti dio 4.4, Laboratorijske pretrage).

Interakcije s lijekovima

Telaprevir je snažni inhibitor važnog metabolizirajućeg enzima CYP3A4. Povišene sistemske izloženosti očekuju se ako se telaprevir kombinira s lijekovima koji se u velikom opsegu metaboliziraju preko ovog enzima. Vidjeti dio 4.3 za popis lijekova koji su kontraindicirani za primjenu uz INCIVO zbog potencijala po život opasnih nuspojava ili zbog potencijalnog gubitka terapijske djelotvornosti INCIVA. Vidjeti dio 4.5 za ustanovljene i druge potencijalno značajne interakcije između lijekova.

Važne informacije o nekim sastojcima INCIVA

Ovaj lijek sadrži 2,3 mg natrija po tableti, što se mora uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Telaprevir se djelomično metabolizira u jetri putem CYP3A i supstrat je P-glikoproteina (P-gp). U njegovom metabolizmu također sudjeluju i drugi enzimi (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena INCIVA i lijekova koji induciraju CYP3A i/ili P-gp može primjetno sniziti koncentracije telaprevira u plazmi. Istodobna primjena INCIVA i lijekova koji inhibiraju CYP3A i/ili P-gp može povisiti koncentracije telaprevira u plazmi.

INCIVO je snažan, o vremenu ovisan inhibitor CYP3A4 i jednako tako primjetno inhibira P-gp. Ovisnost o vremenu upućuje da inhibicija CYP3A4 može biti pojačana tijekom prva 2 tjedna liječenja. Nakon završetka liječenja, za potpuni nestank inhibicije može biti potrebno oko tjedan dana. Primjena INCIVA može povisiti sistemske izloženosti lijekovima koji su supstrati CYP3A ili P-gp, što može povisiti ili produžiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (npr. escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), indukcija metaboličkih enzima telaprevirom se ne može isključiti.

Telaprevir inhibira organske anionske transportne polipeptide (OATP-ove) OATP1B1 i OATP2B1. Istodobna primjena lijeka INCIVO i lijekova koji su preneseni navedenim transporterima poput fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina, bosentana i repaglinida moraju se uzimati s oprezom (vidjeti Tablicu 2). Simvastatin je kontraindiciran radi predviđenog značajnog povišenja izloženosti uzrokovanog višestrukim mehanizmima.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, telaprevir potencijalno može povišiti koncentracije u plazmi lijekova u kojih je izlučivanje ovisno o ekstruziji transportera više lijekova i toksina (MATE)-1 i MATE2-K (vidjeti tablicu 2).

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu (vidjeti dio 4.3)

INCIVO se ne smije primjenjivati istodobno s djelatnim tvarima čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili životno opasnim događajima kao što su srčana aritmija (npr. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin), periferni vazospazam ili ishemija (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin), miopatija, uključujući rhabdmiolizu (npr. lovastatin, simvastatin, atorvastatin), produljena ili pojačana sedacija ili respiratorna depresija (npr. kvetiapin, peroralno primijenjeni midazolam ili triazolam) ili hipotenzija ili srčana aritmija (npr. alfuzosin i sildenafil za plućnu arterijsku hipertenziju).

INCIVO se ne smije primjenjivati istodobno s antiaritmicima skupine Ia ili III, osim s intravenoznim lidokainom.

Potreban je oprez kod primjene INCIVA s antiaritmicima skupine Ic, propafenonom i flekainidom, što uključuje i odgovarajući klinički i EKG nadzor (vidjeti dio 4.4).

Rifampicin

Rifampicin smanjuje AUC telaprevira u plazmi za približno 92%. Stoga se INCIVO ne smije primjenjivati istodobno s rifampicinom.

Gospina trava (Hypericum perforatum)

Istodobna primjena biljnih pripravaka gospine trave (*Hypericum perforatum*) može smanjiti koncentracije telaprevira u plazmi. Stoga se biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju kombinirati s INCIVOM.

Karbamazepin, fenitoin i fenobarbital

Istodobna primjena s induktorima može dovesti do manje izloženosti telapreviru uz rizik slabije djelotvornosti. Kontraindicirani su jaki induktori CYP3A, kao što su karbamazepin, fenitoin i fenobarbital (vidjeti dio 4.3).

Slabi i umjereno jaki induktori enzima CYP3A

Slabe i umjereno jake induktore enzima CYP3A treba izbjegavati, osobito u bolesnika koji prethodno nisu imali terapijski odgovor (bolesnici s djelomičnim odgovorom ili s potpunim izostankom odgovora na peginterferon alfa (ribavirin), osim kad su navedene specifične preporuke za dozu (vidjeti Tablicu 2).

Druge kontraindikacije

Tablica 2 donosi preporuke za doziranje kao rezultat interakcija lijekova s INCIVOM. Te se preporuke temelje na ispitivanjima interakcija lijekova (označeno sa *) ili na predviđenim interakcijama zbog očekivane jačine interakcija i mogućnosti ozbiljnih nuspojava ili gubitka djelotvornosti. Većina ispitivanja interakcija lijekova provedena su s dozom telaprevira od 750 mg svakih 8 sati. Očekuje se da će relativne interakcije lijekova biti slične, ako se uzme u obzir da shema uzimanja 1125 mg b.i.d. dovodi do istih dnevnih doza sa sličnim izloženostima telapreviru.

Smjer strjelice (↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = bez promjene) za svaki farmakokinetički parametar temelji se na intervalu pouzdanosti od 90% geometrijske sredine omjera koji je unutar (↔), ispod (↓) ili iznad (↑) raspona od 80% do 125%.

Tablica 2: INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA I PREPORUČENE DOZE		
Lijekovi prema terapijskim skupinama	Učinak na koncentraciju INCIVA ili istodobno primijenjenog lijeka i mogući mehanizam	Klinički komentar
ANALGETICI		
alfentanil fentanil	↑ alfentanil ↑ fentanil	Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskog učinka i nuspojava (uključujući respiratornu depresiju) kada se telaprevir primjenjuje istodobno s alfentanilom ili fentanilom, uključujući pripravke fentanila koji se primjenjuju peroralno, putem sluznica, kroz nos i kod transdermalnih ili transmukoznih oblika s produženim otpuštanjem, posebno pri započinjanju liječenja. Može biti potrebna prilagodba doze fentanila ili alfentanila. Najuočljiviji učinci se očekuju u formulacije fentanila koje se uzimaju peroralno, nazalno, putem bukalne sluznice/sublingvalno.
ANTIARITMICI		
lidokain (intravenski)	↑ lidokain inhibicija CYP3A	Nalaže se oprez i preporučuje klinički nadzor kad se intravenski lidokain primjenjuje za liječenje akutne ventrikularne aritmije.
digoksin*	↑ digoxin AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) učinak na P-gp transport u crijevima	Za početak treba propisati najnižu dozu digoksina. Da bi se dobio željeni klinički učinak, treba pratiti koncentracije digoksina u serumu i koristiti ih za titraciju doze digoksina.
ANTIBIOTICI		
klaritromicin eritromicin telitromicin troleandomicin	↑ telaprevir ↑ antibiotici inhibicija CYP3A	Nalaže se oprez i preporučuje klinički nadzor kad se primjenjuju istodobno s INCIVOM. Uz klaritromicin i eritromicin zabilježeni su produljenje QT intervala i <i>torsade de pointes</i> . Produljenje QT intervala prijavljeno je s telitromicinom (vidjeti dio 4.4).
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin	↑ ili ↓ varfarin modulacija metaboličkih enzima	Kad se varfarin primjenjuje istodobno s telaprevirom preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR).
dabigatran	↑ dabigatran ↓ telaprevir učinak na P-gp transport u crijevima	Nalaže se oprez i preporučuje laboratorijsko i kliničko praćenje.
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepin AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) indukcija CYP3A kabarbazepinom, a inhibicija CYP3A telaprevirom	Istodobna primjena s karbamazepinom je kontraindicirana.

fenitoin*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenitoin AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) Indukcija CYP3A fenitoinom i inhibicija CYP3A telaprevirom	Istodobna primjena s fenitoinom je kontraindicirana.
fenobarbital	↓ telaprevir ↑ ili ↓ fenobarbital indukcija CYP3A phenobarbitalom i inhibicija CYP3A telaprevirom	Istodobna primjena s fenobarbitalom je kontraindicirana.
ANTIDEPRESIVI		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mekanizam nije poznat	Nije poznat klinički značaj. Može biti potrebno povećati dozu kad se primjenjuju istodobno s telaprevirom.
trazodon	↑ trazodon inhibicija CYP3A	Istodobna primjena može dovesti do nuspojava kao što su mučnina, omaglica, hipotenzija i sincope. Ako se trazodon primjenjuje s telaprevirom, kombinaciju treba primjenjivati s oprezom i razmotriti nižu dozu trazodona.
ANTIDIJABETICI		
metformin	↑ metformin inhibicija MATE-1 i MATE2-K	Preporučuje se brižno praćenje djelotvornosti i sigurnosti metformina kada se započinje ili prekida primjena lijeka INCIVO u bolesnika koji primaju metformin. Može biti potrebno prilagoditi dozu metformina.
ANTIEMETICI		
domperidon	↑ domperidon inhibicija CYP3A	Istodobnu primjenu domperidona s INCIVOM treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
ANTIMIKOTICI		
ketokonazol* itrakonazol posakonazol vorikonazol	↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C _{max} 1,75 (1,51-2,03) ↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C _{max} 1,23 (1,14-1,33) ↑ telaprevir (s ketokonazolom 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C _{max} 1,24 (1,10-1,41) ↑ itrakonazol ↑ posakonazol ↑ ili ↓ vorikonazol Inhibicija CYP3A. Zbog uključenosti više enzima u metabolizam vorikonazola, teško je predvidjeti interakcije s telaprevirom.	Kada je potrebna istodobna primjena, ne preporučuju se visoke doze itrakonazola (> 200 mg/dan) ili ketokonazola (> 200 mg/dan). Nalaže se oprez i preporučuje kliničko praćenje itrakonazola, posakonazola i vorikonazola. Uz vorikonazol i posakonazol zabilježeni su produljenje QT intervala i <i>torsade de pointes</i> . Produljenje QT intervala zabilježeno je s ketokonazolom (vidjeti dio 4.4). Vorikonazol se ne smije primjenjivati u bolesnika koji primaju telaprevir, osim ako procjena omjera koristi i rizika ne opravdava njegovu primjenu.

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
kolhicin	↑ kolhicin inhibicija CYP3A	Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre ne smiju primati kolhicin s INCIVOM zbog rizika od toksičnosti kolhicina. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre, preporučuje se prekid liječenja kolhicinom ili primjena samo kratke kure liječenja smanjenom dozom kolhicina.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
rifabutin	↓ telaprevir ↑ rifabutin rifabutin inducira CYP3A, a telaprevir inhibira CYP3A	Telaprevir može biti manje djelotvoran zbog snižene koncentracije. Ne preporučuje se istodobna primjena rifabutina i telaprevira.
rifampicin*	↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicin rifampicin inducira CYP3A, a telaprevir inhibira CYP3A	Istodobna primjena rifampicina s telaprevirom je kontraindicirana.
ANTIPSIHOTICI		
kvetiapin	Očekuje se porast koncentracija kvetiapina zbog toga što telaprevir inhibira CYP3A.	Istodobna primjena lijekova INCIVO i kvetiapina je kontraindicirana jer može povisiti toksičnost povezanu s kvetiapienom. Povišene koncentracije kvetiapina u plazmi mogu dovesti do kome.
BENZODIAZEPINI		
alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Klinički značaj nije poznat.
parenteralno primijenjen midazolam*	↑ midazolam (intravenozni) AUC 3,40 (3,04-3,77) C _{max} 1,02 (0,90-1,31)	Smiju se istodobno primjenjivati u okruženju u kojem je osigurano kliničko praćenje i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Potrebno je razmotriti smanjenje doze parenteralno primijenjenog midazolama, osobito ako se primjenjuje više od jednostruke doze midazolama. Istodobna primjena peroralnog midazolama ili triazolama s telaprevirom je kontraindicirana.
peroralni midazolam*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,95 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	
peroralni triazolam	↑ triazolam inhibicija CYP3A	
zolpidem (nebenzodiazepinski sedativ)	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mekanizam nije poznat	Klinička važnost nije poznata. Može biti potrebno povisiti dozu zolpidema, da bi se održala djelotvornost.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
amlodipin*	↑ amlodipin AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) inhibicija CYP3A	Potreban je oprez i treba razmotriti smanjenje doze amlodipina. Preporučuje se kliničko praćenje.
flutiazem felodipin nikardipin nifedipin nisoldipin verapamil	↑ blokatori kalcijevih kanala inhibicija CYP3A i/ili učinak na P-gp transport u crijevima	Nalaže se oprez i preporučuje kliničko praćenje bolesnika.

CCR5 ANTAGONISTI		
maravirok*	↑ maravirok AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Istodobna primjena maraviroka vjerojatno neće utjecati na koncentracije telaprevira (temeljeno na povijesnim podacima i putu eliminacije telaprevira).	Kada se Maravirok 150 mg, dva puta na dan, primjenjuje istodobno s telaprevirom.
KORTIKOSTEROIDI		
Sistemiški deksametazon	↓ telaprevir indukcija CYP3A	Istodobna primjena može rezultirati gubitkom terapijskog učinka telaprevira. Stoga se ova kombinacija treba primjenjivati s oprezom i treba razmotriti alternative.
Inhalacijski/za primjenu u nos flutikazon budezonid	↑ flutikazon ↑ budezonid inhibicija CYP3A	Ne preporučuje se istodobna primjena flutikazona ili budezonida s telaprevirom, osim ako moguća korist za bolesnika nije veća od rizika sistemskih nuspojava kortikosteroida.
ANTAGONIST RECEPTORA ENDOTELINA		
bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir bosentan inducira CYP3A, telaprevir inhibira CYP3A i organske anionske transportne polipeptide (OATP-ove)	Nalaže se oprez i preporučuje kliničko praćenje.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI PROTIV HIV-a: INHIBITORI HIV PROTEAZE (IP)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,33) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,83 (1,40-2,44) telaprevir inhibira CYP3A	Hiperbilirubinemija je česta u ovoj kombinaciji. Preporučuje se kliničko i laboratorijsko praćenje zbog hiperbilirubinemije (vidjeti dio 4.4 i 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mehanizam nije poznat	Ne preporučuje se istodobno primjenjivati darunavir/ritonavir s telaprevirom (vidjeti dio 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) mehanizam nije poznat	Ne preporučuje se istodobno primjenjivati fosamprenavir/ritonavir s telaprevirom (vidjeti dio 4.4).

lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) mehanizam nije poznat	Ne preporučuje se istodobno primjenjivati lopinavir/ritonavir s telaprevirom (vidjeti dio 4.4).
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI PROTIV HIV-a: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
efavirenz*	↓ telaprevir 1 125 mg svakih 8 sati (u odnosu na 750 mg svakih 8 sati) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1 125 mg svakih 8 sati) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) efavirenz inducira CYP3A	Ako se primjenjuju zajedno, treba primijeniti dozu telaprevira od 1125 mg svakih 8 sati (vidjeti dio 4.4).
tenofovir dizoproksil fumarat*	↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) učinak na P-gp transport u crijevima	Nalaže se pojačan klinički i laboratorijski nadzor (vidjeti dio 4.4).
abakavir zidovudin	Nije se ispitalo.	Učinak telaprevira na UDP-glukuroniltransferaze ne može se isključiti i može utjecati na koncentracije abakavira ili zidovudina u plazmi.
etravirin*	↓ telaprevir 750 mg svakih 8 sati AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirin (+ TVR 750 mg svakih 8 sati) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Ako se primjenjuju zajedno, nije potrebna prilagodba doze.
rilpivirin*	↓ telaprevir 750 mg svakih 8 sati AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirin (+ TVR 750 mg svakih 8 sati) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Ako se primjenjuju zajedno, nije potrebna prilagodba doze.

INHIBITORI INTEGRAZE		
raltegravir*	↔telaprevir AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegravir AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Ako se primjenjuju zajedno, nije potrebna prilagodba doze.
INHIBITORI REDUKTAZE HMG-CoA		
atorvastatin*	↑ atorvastatin AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) inhibicija CYP3A i OATP-ova telaprevirom	Istodobna primjena atorvastatina s telaprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statin inhibicija CYP3A i OATP-ova telaprevirom	Nalaže se oprez i preporučeno je kliničko praćenje. Pogledati dio 4.3 za inhibicije HMG-CoA reduktaze koji su kontraindicirani s INCIVOM.
HORMONSKI KONTRACEPTIVI/ESTROGEN		
etinilestradiol* noretindron*	↓ etinilestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindron AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mehanizam nije poznat	Kad se hormonska kontracepcija primjenjuje istodobno s telaprevirom, potrebne su dodatne nehormonske metode kontracepcije. Po osobama koji uzimaju estrogene kao načinjenu hormonsku terapiju treba klinički pratiti zbog znakova deficijencije estrogena. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.6.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin* takrolimus* sirolimus	↑ ciklosporin AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,52 (1,33-1,60) ↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4)** C _{max} 9,55 (6,73-13,0)** ↑ sirolimus telaprevir **izračunato na temelju podataka dobivenih za sniženu dozu inhibicija CYP3A, inhibicija transportnih proteina	Biti će potrebno znatno sniziti dozu imunosupresiva s ili bez produljenja intervala doziranja. Preporučuje se pomno praćenje razina imunosupresiva u krvi, funkcije bubrega i nuspojava povezanih s imunosupresivima kad se primjenjuju istodobno s telaprevirom. Takrolimus može produljiti QT interval (vidjeti dio 4.4).
INHALACIJSKI BETA AGONIST		
salmeterol	↑ salmeterol inhibicija CYP3A	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i telaprevira. Ova kombinacija može rezultirati povećanim rizikom kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4).
INZULINSKI SEKRETAGOG		
repaglinid	↑ repaglinid inhibicija OATP-ova telaprevirom	Nalaže se oprez i preporučuje se kliničko praćenje.

OPIJATNI ANALGETICI		
metadon*	↓ R-metadon AUC 0,71 (0,66-0,76) C_{max} 0,71 (0,66-0,76) C_{min} 0,69 (0,64-0,75) Nema učinka na koncentraciju nevezanog R-metadona. Istiskivanje metadona iz proteina plazme.	Nije potrebna prilagodba doze metadona kad se istodobno počinje primjenjivati telaprevir. Međutim, preporučuje se kliničko praćenje, jer će u nekih bolesnika možda trebati prilagoditi dozu metadona tijekom terapije održavanja. Uz metadon su zabilježeni produljenje QT intervala i <i>torsade de pointes</i> (vidjeti dio 4.4). Potrebno je snimiti EKG na početku i redovito tijekom liječenja telaprevirom.
buprenorfin*	↔ buprenorfin AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93) C_{min} 1,06 (0,87-1,30)	Nije potrebna prilagodba doze buprenorfin kad se primjenjuje istodobno s telaprevirom.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ inhibitori PDE-5 inhibicija CYP3A	Ne preporučuje se istodobno primjenjivati sildenafil ili vardenafil i telaprevir. Tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije može se primjenjivati uz oprez u jednokratnoj dozi koja ne prelazi 10 mg u 72 sata i uz pojačano praćenje nuspojava povezanih s tadalafilom. Istodobna primjena sildenafili ili tadalafila i telaprevira u liječenju plućne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C_{max} 0,95 (0,86-1,06)	Inhibitor protonske pumpe mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni INCIVA u trudnoća. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za procjenu reproduktivne toksičnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). INCIVO se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Kontracepcija u muškarcima i ženama

Budući da se INCIVO mora primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, kontraindikacije i upozorenja koja vrijede za navedene lijekove vrijede i za kombinirano liječenje.

Zbog kombiniranog liječenja s peginterferonom alfa i ribavirinom, bolesnice reproduktivne dobi i njihovi partneri, kao i muški bolesnici i njihove partnerice, moraju koristiti 2 učinkovite kontracepcijske metode za vrijeme liječenja INCIVOM. Nakon završetka liječenja INCIVOM treba se pridržavati preporuka za kontracepciju koje su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin i u daljnjem tekstu.

Hormonska kontracepcija može se nastaviti, ali ne mora biti pouzdana tijekom uzimanja INCIVA i do dva mjeseca nakon prestanka liječenja INCIVOM (vidjeti dio 4.5). Za to vrijeme, bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti dvije učinkovite nehormonske metode kontracepcije. Dva mjeseca nakon završetka liječenja INCIVOM, hormonska kontracepcija ponovno je prikladna kao jedna od dvije potrebne učinkovite metode kontrole začeca.

Za dodatne informacije, vidjeti Sažetke opisa svojstava lijeka za ribavirin i peginterferon alfa.

Dojenje

Telaprevir i njegov glavni metabolit izlučuju se u mlijeko ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se telaprevir u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi kao posljedica

kombiniranog liječenja INCIVOM, peginterferonom alfa i ribavirinom, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja. Vidjeti također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Plodnost

INCIVO nije imao učinaka na plodnost ni oplodnju kada se ispitivao u štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

INCIVO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja učinaka INCIVA na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji uzimaju INCIVO zabilježene su sinkopa i retinopatija, koje treba uzeti u obzir kad se procjenjuje bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Za dodatne informacije, vidjeti također Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Opći sigurnosni profil INCIVA temelji se na podacima iz faza II i III ispitivanja (kontroliranih i nekontroliranih) provedenih na 3441 bolesnika koji su primali kombinirano liječenje INCIVOM, te na spontanim postmarketinškim prijavama.

INCIVO se mora primjenjivati s peginterferonom alfa i ribavirinom. Za nuspojave povezane s tim lijekovima, vidjeti odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka.

Incidencija nuspojava barem umjerenog intenziteta (≥ 2 . stupnja) bila je viša u skupini koja je primala INCIVO nego u skupini koja je primala placebo.

Tijekom faze liječenja INCIVOM/placebom, najčešće zabilježene nuspojave najmanje 2. stupnja težine u skupini koja je primala INCIVO (incidencija $\geq 5,0\%$) bile su anemija, osip, svrbež, mučnina i proljev.

Tijekom faze liječenja INCIVOM/placebom, najčešće zabilježene nuspojave najmanje 3. stupnja u skupini koja je primala INCIVO (incidencija $\geq 1,0\%$) bile su anemija, osip, trombocitopenija, limfopenija, svrbež i mučnina.

Tablični sažeti prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka INCIVO prikazane su u Tablici 3.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i kategoriji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave INCIVA (koji se uzima u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom) u bolesnika zaraženih HCV-om u kliničkim ispitivanjima^a i postmarketinški		
Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Kategorija prema učestalosti	Nuspojave Kombinirana primjena INCIVOA, peginterferona alfa i ribavirina
Infekcije i infestacije	često	oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija
	često	trombocitopenija ^b , limfopenija ^b
Endokrini poremećaji	često	hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hiperuricemija ^b , hipokalijemija ^b
	manje često	giht
Poremećaji živčanog sustava	često	disgeuzija, sinkopa
Poremećaji oka	manje često	retinopatija

Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev, povraćanje, hemoroidi, proktalgija
	često	analni svrbež, rektalno krvarenje, analna fisura
	manje često	proktitis, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija ^b
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	svrbež, osip
	često	ekcem, oticanje lica, ekfolijativni osip
	manje često	osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistavne simptome (DRESS), urtikarija
	rijetko	SJS, TEN, multififormni eritem
Poremećaji bubrega i mokraćnih putova	manje često	povišen kreatinin u krvi ^b , prerenalna azotemija sa ili bez akutnog zatajenja bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	periferni edem, abnormalan miris proizvoda

^a faze II i faze III placebom kontroliranih ispitivanja (objedinjeni podaci) uključile su 1346 bolesnika zaraženih HCV-om

^b stope incidencije temelje se na stopama prijavljenih nuspojava (uz to, vidjeti Promijenjene vrijednosti laboratorijskih nalaza ispod)

U analizi dodatnog ispitivanja, Ispitivanja C211, sigurnosni profil kombiniranog liječenja s lijekom INCIVO 1125 mg dva puta na dan bio je sličan sigurnosnom profilu za bolesnike koji primaju kombinirano liječenje s lijekom INCIVO 750 mg svakih 8 sati. Ista su identificirani novi sigurnosni podaci.

Promijenjene vrijednosti laboratorijskih nalaza

Promjene vrijednosti odabranih laboratorijskih nalaza barem umjerenog intenziteta (≥ 2 . stupnja) koje predstavljaju pogoršanje u odnosu na početno stanje i smatraju se nuspojavama na lijek, a opažene su u bolesnika s HCV infekcijom liječenih terapijom kombiniranom s INCIVOM na temelju objedinjenih podataka iz faze II i III placebom kontroliranih ispitivanja prikazane su u sljedećoj tablici.

Tablica 4: Promjene vrijednosti odabranih laboratorijskih nalaza (DAIDS^a ≥ 2 . stupnja) koje predstavljaju pogoršanje u odnosu na početno stanje i smatraju se nuspojavama, u bolesnika s HCV infekcijom liječenih kombiniranom terapijom s INCIVOM na temelju objedinjenih podataka iz faze II i III placebom kontroliranih ispitivanja

		2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Povišenje^b				
	mokraćna kiseline	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($> 15,0$ mg/dl)
	bilirubin	13,6% (1,6-2,5 x GGN)	3,6% (2,6-5,0 x GGN)	0,3% ($> 5,0$ x GGN)
	ukupni kolesterol	15,4% (6,20-7,77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NP
	lipoproteini male gustoće	6,9% (4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NP
	kreatinin	0,9% (1,4-1,8 x GGN)	0,2% (1,9-3,4 x GGN)	0% ($> 3,4$ x GGN)
Sníženje^b				
	hemoglobin	27,0% (9,0-9,9 g/dl ili bilo koje smanjenje 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl ili bilo koje smanjenje $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ($< 7,0$ g/dl)

	broj trombocita	24,4% (50 000– 99 999/mm ³)	2,8% (25 000– 49 999/mm ³)	0,2% (< 25 000/mm ³)
	apsolutni broj limfocita	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350/mm ³)
	kalij	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

NP = nije primjenjivo, GGN = gornja granica normale

^a Za grupiranje objedinjenih podataka koristila se podjela AIDS tablice za stupnjevanje težine nuspojava u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (DAIDS, verzija 1.0, prosinac 2004.).

^b Incidencija je izračunata na temelju broja bolesnika za svaki parametar.

Većina laboratorijskih vrijednosti vrati se na vrijednosti primijećene kod primjene peginterferon alfa i ribavirina do 24. tjedna, osim broja trombocita koji ostaje na vrijednosti nižoj od one primijećene kod peginterferon alfa i ribavirin do 48. tjedna (vidjeti dio 4.4).

Tijekom liječenja INCIVOM u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom vrlo često dolazi do povišenja mokraćne kiseline u serumu. Nakon završetka liječenja INCIVOM, vrijednosti mokraćne kiseline obično se smanjuju tijekom sljedećih 8 tjedana i postaju usporedive s vrijednostima opaženima u bolesnika koji primaju samo peginterferon alfa i ribavirin.

Opis odabranih nuspojava

Osip

Teške, potencijalno po život opasne i fatalne kožne reakcije prijavljene su uz kombinirano liječenje s INCIVOM, uključujući DRESS, SJS i TEN (vidjeti dio 4.4). U fazi II i III placebom kontroliranih ispitivanja ukupna incidencija i težina osipa povećale su se kad se INCIVO primjenjivao istodobno s peginterferonom alfa i ribavirinom. Za vrijeme liječenja INCIVOM osipi (svih stupnjeva) bili su prijavljeni u 55% bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju INCIVOM i u 33% bolesnika koji su primali peginterferon alfa i ribavirin.

Više od 90% osipa bilo je blage do umjerene težine. Osip zabilježen tijekom kombiniranog liječenja INCIVOM bio je procijenjen kao tipično praćan svrbežom i ekcematozan, a zahvaćao je manje od 30% površine tijela. U pola slučajeva osip je počeo u prva 4 tjedna liječenja, ali može se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom kombiniranog liječenja INCIVOM. U slučaju blagog i umjerenog osipa, kombinirano liječenje INCIVOM nije potrebno prekinuti.

Vidjeti dio 4.4 za preporuke za praćenje osipa i prekid primjene INCIVA, ribavirina i peginterferona alfa. Bolesnike koji razviju blagi do umjereni osip treba pratiti zbog znakova progresije osipa, međutim, progresija osipa nije bila često (manje od 10%). U kliničkim ispitivanjima većini bolesnika primijenili su se antihistaminici i topikalni kortikosteroidi. Nakon završetka doziranja INCIVA ili prekida njegove primjene dolazi do poboljšanja osipa, međutim, povlačenje osipa može trajati i nekoliko tjedana.

Anemija

U fazi II i III placebom kontroliranih ispitivanja anemija je (svi stupnjevi) bila zabilježena u 32,1% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom INCIVOM i u 14,8% bolesnika koji su primali peginterferon alfa i ribavirin. Za liječenje anemije koristilo se smanjenje doze ribavirina. Smanjenje doze ribavirina zbog anemije bilo je potrebno u 21,6% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom INCIVOM, u odnosu na 9,4% bolesnika koji su primali samo peginterferon alfa i ribavirin. U fazi II i III kliničkih ispitivanja stvari koje stimuliraju eritropoezu općenito nisu bile dopuštene i primijenile su se u samo 1% bolesnika. U fazi II i III placebom kontroliranih ispitivanja zabilježene su transfuzije za vrijeme faze liječenja INCIVOM/placebom u 2,5% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom INCIVOM i u 0,7% bolesnika koji su primali samo peginterferon alfa i ribavirin. Stope transfuzije tijekom trajanja cijelog ispitivanja iznosile su 4,6% u prvoj i 1,6% u drugoj skupini. U fazi II i III placebom kontroliranih ispitivanja 1,9% bolesnika prekinulo je uzimati samo INCIVO zbog anemije, dok je 0,9% bolesnika prekinulo kombinirano liječenje INCIVOM zbog anemije u odnosu na 0,5% onih koji su primali peginterferon alfa i ribavirin (vidjeti dio 4.4).

Anorektalni znakovi i simptomi

U kliničkim je ispitivanjima većina ovih događaja (npr. hemoroidi, anorektalna nelagoda, analni svrbež i rektalno žarenje) bila blaga do umjerena, dok su u vrlo malog broja bolesnika doveli do prestanka liječenja i povukli se nakon završetka primjene INCIVA.

Bolesnici s istodobnom HIV-1 infekcijom

Ukupni sigurnosni profil INCIVA u bolesnika s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom (koji ili nisu ili jesu na antiretrovirusnom liječenju) bio je sličan sigurnosnom profilu bolesnika koji imaju samo HCV infekciju, osim za bolesnike u skupini koja se liječi atazanavirom/ritonavirom koji su često doživjeli prolazno povećanje razine indirektnog bilirubina (uključujući stupnjeve 3 do 4) tijekom 2. tjedna, s povratom na približnu osnovnu vrijednost do 12. tjedna (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s transplantiranom jetrom bez ciroze

Ukupni sigurnosni profil INCIVA u liječenju bolesnika s HCV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni ili u prethodno liječenih bolesnika kojima je transplantirana jetra na stabilnom režimu s imunosupresivima takrolimusom ili ciklosporinom A, bio je općenito sličan sigurnosnom profilu INCIVA kod bolesnika bez transplantacije jetre u povijesti bolesti, premda je anemija bila češće prijavljivana (55,4% naspram 32,1% na temelju podataka o sigurnosti objedinjenih iz faze 2-3) tijekom liječenja INCIVOM. Zbog zbrinjavanja anemije, na početku liječenja INCIVOM koristila se niža početna doza ribavirina (600 mg/dan); tijekom ukupne faze liječenja doza ribavirina je dalje snižena u 36,5% bolesnika, 41,9% je primilo lijekove koji stimuliraju eritropoezu, a 21,6% je primilo transfuzije krvi (vidjeti djelove 4.4 i 4.5, Imunosupresivi).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka INCIVO u djece u dobi < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviša primijenjena zabilježena doza INCIVA iznosi 1875 mg svakih 8 sati tijekom 4 dana u zdravih ispitanika. U tom su ispitivanju prijavljene su sljedeće česte nuspojave, a one su bile češće zabilježene uz dozu od 1875 mg svakih 8 sati nego uz dozu od 750 mg svakih 8 sati: mučnina, glavobolja, proljev, smanjen apetit, dijareja i povraćanje.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje INCIVOM. Liječenje predoziranja INCIVOM sastoji se od općih početnih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. Ako je indicirano, uklanjanje neapsorbirane djelatne tvari može se postići povraćanjem ili lavazom želuca. Lavažu želuca treba provoditi samo ako je od gutanja lijeka prošlo manje od jednog sata. Može se primijeniti i aktivni ugljen kako bi se pridonijelo uklanjanju neapsorbirane djelatne tvari.

Nije poznato može li se telaprevir ukloniti peritonejskom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi izravnog učinka, ATK oznaka: J05AE11.

Mehanizam djelovanja

Telaprevir je inhibitor HCV NS3•4A serinske proteaze, koja je neophodna za replikaciju virusa.

In vitro ispitivanja

Djelovanje telaprevira protiv HCV-a

U testu replikona HCV-a podtipa 1b, IC₅₀ vrijednost telaprevira protiv divljeg tipa HCV-a od 0,354 µM, bila je slična IC₅₀ vrijednosti od 0,28 µM u testu s infektivnim virusom podtipa 1a.

Rezistencija

Varijante HCV-a povezane s virološki neuspješnim liječenjem ili relapsom procijenile su se pomoću ciljane mutageneze (engl. *site-directed mutagenesis*) u replikonskom testu. Varijante V36A/M, T54A/S, R155K/T i A156S pokazale su *in vitro* nižu razinu rezistencije na telaprevir (povećanje IC₅₀ telaprevira za 3 do 25 puta), dok su varijante A156V/T i V36M+R155K *in vitro* pokazale više razine rezistencije na telaprevir (povećanje IC₅₀ telaprevira za > 25 puta). Varijante replikona stvorene iz sekvenca deriviranih iz virusa izoliranih u bolesnika pokazale su slične rezultate.

Varijante rezistentne na telaprevir imale su niži kapacitet replikacije od virusa divljeg tipa *in vitro*.

Ukrižena rezistencija

Za varijante rezistentne na telaprevir bila je ispitana ukrižena rezistencija na reprezentativne inhibitore proteaze u HCV replikonskom sustavu. Replikoni s jednom supstitucijom na položajima 155 ili 156 i dvostruke varijante sa supstitucijama na reziduama 36 i 155 pokazali su ukrižnu rezistenciju na sve inhibitore proteaze ispitane u širokom rasponu osjetljivosti. Sve ispitane varijante rezistentne na telaprevir ostale su potpuno osjetljive na interferon-alfa, ribavirin i nukleozidne i nenukleozidne reprezentativne inhibitore HCV polimeraze u replikonskom sustavu. Ne postoje klinički podaci o ponovnom liječenju bolesnika u kojih terapija inhibitorom proteaze HCV NS3-4A kao što je telaprevir, nije bila uspješna, a ne postoje ni podaci o ponovnom liječenju telaprevirom.

Klinička virološka ispitivanja

U fazi II i III kliničkih ispitivanja s telaprevirom rijetki su bili bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni ili je liječenje u njih bilo neuspješno, a koji su na početku (prije liječenja) imali pretežno varijante rezistentne na telaprevir (V36M, T54A i R155K < 1% i T54S 2,7%). Početna pretežna rezistencija na telaprevir ne isključuje uspjeh liječenja telaprevirom, peginterferonom alfa i ribavirinom. Vjerojatno je utjecaj varijanti pretežno rezistentnih na telaprevir na početku liječenja najveći u bolesnika sa slabim odgovorom na interferon, kao što su bolesnici u kojih je prethodno potpuno izostao terapijski odgovor.

Ukupno je 215 od 1169 bolesnika liječenih režimom T12/PR u fazi III kliničkog ispitivanja imalo virološki neuspjeh tijekom liječenja (n = 125) ili relaps (n = 90). U tih 215 bolesnika, na temelju populacijskih analiza nukleotidnih sljedova genoma (engl. *population sequencing analyses*) HCV-a, otkrivena je pojava varijanti HCV-a rezistentnih na telaprevir u 105 (84%) bolesnika s virološkim neuspjehom i 55 (61%) bolesnika s relapsom, a divlji tip virusa otkrio se u 15 (12%) bolesnika s virološkim neuspjehom i 24 (27%) bolesnika s relapsom. Podaci o nukleotidnim sljedovima genoma HCV-a nisu bili dostupni za 16 (7%) bolesnika. Analiza nukleotidnih sljedova genoma varijanti rezistentnih na telaprevir pokazala je supstitucije na 4 položaja u NS3-4A regiji proteaze, u skladu s mehanizmom djelovanja telaprevira (V36A/M, T54A/S, R155K/T i A156S/T/V). U fazi III C211 kliničkog ispitivanja nije bilo razlike u tipu varijanti u nastajnju između bolesnika koji su primali 1125 mg telaprevira dva puta na dan (b.i.d.) i bolesnika koji su primali 750 mg telaprevira svakih 8 sati. Slični udjeli bolesnika u obje liječene skupine imale su, u vrijeme neuspjeha, varijante rezistentne na telaprevir. Virološki neuspjeh tijekom liječenja telaprevirom bio je pretežno povezan s rezistentnijim varijantama, a relaps je pretežno bio povezan s manje rezistentnim varijantama ili s divljim tipom virusa.

Bolesnici s HCV genotipom 1a pretežno su imali jednu od V36M i R155K pojedinačnih varijanti ili njihove kombinacije, dok su bolesnici s HCV genotipom 1b pretežno imali V36A, T54A/S i A156S/T/V varijante. Ova je razlika vjerojatno posljedica više genetske barijere za V36M i R155K supstitucije za genotip 1b nego za genotip 1a. Među bolesnicima liječenima telaprevirom, virološki

neuspjeh tijekom liječenja bio je češći u bolesnika s genotipom 1a nego s genotipom 1b i češći u bolesnika s prethodnim potpunim izostankom odgovora nego u drugih populacija bolesnika (koji prethodno nisu bili liječeni, imali su relaps ili djelomični odgovor; vidjeti dio 5.1, Kliničko iskustvo, Djelotvornost u odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni).

Profil rezistencije zabilježen u Ispitivanju HPC3008 u HCV/HIV-1 koinficiranih bolesnika bio je sličan profilu rezistencije u bolesnika s HCV monoinfekcijom.

Profil rezistencije zabilježen u Ispitivanju HPC3006 kod HCV-1 zaraženih prethodno neliječenih i liječenih bolesnika s transplantiranom jetrom koji su bili na stabilnom režimu s imunosupresivima takrolimusom ili ciklosporinom A bio je sličan profilu rezistencije kod bolesnika s HCV infekcijom bez transplantacije jetre.

Analiza praćenih bolesnika liječenih INCIVOM koji nisu postigli SVR pokazala je da je populacija divljeg tipa virusa s vremenom rasla, a populacija varijanti rezistentnih na telaprevir postala nemjerljiva nakon završetka liječenja telaprevirom. Od 255 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i prethodno liječenih bolesnika iz faze III ispitivanja 108, 111 i C216, u kojih su se varijante rezistentne na telaprevir pojavile tijekom liječenja, 152 (60%) bolesnika više nije imalo rezistentne varijante otkrivene pomoću populacijske analize nukleotidnih sljedova (medijan praćenja od 10 mjeseci). Od 393 rezistentne varijante otkrivene u 255 bolesnika, više se nije moglo otkriti 8% NS3-36, 84% NS3-54, 59% NS3-155, 86% NS3-156 i 52% NS3-36M+NS3-155K varijanti.

U ispitivanju temeljenom na praćenju 98 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnika u kojih je liječenje bilo neuspješno, a koji su u fazi II ili III ispitivanja bili liječeni INCIVOM i nisu postigli trajni virološki odgovor, varijante rezistentne na telaprevir više se nisu mogle otkriti kod 85% (83/98) bolesnika (medijan praćenja: 27,5 mjeseci). Analizom klonalnog nukleotidnog slijeda u podskupini bolesnika s divljim tipom HCV-a prema populacijskoj analizi nukleotidnih sljedova genoma (n = 20) i usporedbom učestalosti rezistentnih varijanti prije početka liječenja telaprevirom i tijekom praćenja, pokazalo se da se populacija HCV varijante u svih bolesnika vratila na vrijednosti prije liječenja. Medijan vremena do nemjerljivosti varijanti rezistentnih na telaprevir prema populacijskoj analizi nukleotidnih sljedova genoma, bilo je duže za varijante NS3-36 (6 mjeseci), NS3-155 (9 mjeseci) i NS3-36M+NS3-155K (12 mjeseci) pretežno opažene u bolesnika s genotipom 1a nego za varijante NS3-54 (2 mjeseca) i NS3-156 (3 mjeseca) pretežno opažene u bolesnika s genotipom 1b.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene INCIVA u bolesnika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipom 1 procjenjivala se u fazi III četiri ispitivanja: 3 u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i jednom u prethodno liječenih bolesnika (s relapsom, djelomičnim odgovorom ili izostankom odgovora). Bolesnici u tim ispitivanjima 108, 111 i C216 imali su kompenziranu bolest jetre, mjerljiv HCV RNK i patološki nalaz jetre sukladan kroničnom hepatitisu C. Ako nije bilo indicirano drugačije, INCIVOM je primjenjivao u dozi od 750 mg svakih 8 sati (q8h); doza peginterferona alfa-2a bila je 100 µg/tjednu, a doza ribavirina bila je 1000 mg/danu (bolesnici s tjelesnom težinom < 75 kg) ili 1200 mg/danu (bolesnici s tjelesnom težinom ≥ 75 kg). Vrijednosti HCV RNK u plazmi mjerene su pomoću COBAS® TaqMan® HCV testa (verzija 2.0), za primjenu uz sustav High Pure System. Test je imao donju granicu kvantifikacije od samo 25 IU/ml.

Prema opisu ishoda faze III ispitivanja za Ispitivanja 108, 111 i C216, SVR koji se virološki smatrao izlječenjem definiran je na temelju procjene HCV RNK na posjetu u 72. tjednu ispitivanja, s time da se koristilo posljednje mjerenje u tom vremenskom prozoru. U slučaju da su podaci iz 72. tjedna nedostajali, koristili su se podaci zadnjeg prethodnog mjerenja HCV RNK 12. tjedna praćenja. Osim toga, da bi se odredio SVR, koristila se granica kvantifikacije od 25 IU/ml.

Prema opisu ishoda faze III ispitivanja za Ispitivanje C211, HPC3008 i HPC3006, SVR12 koji se smatrao virološkim izlječenjem, definiran je na temelju procjene HCV RNK ispod granice kvantifikacije (25 IU/ml) s time da se koristilo posljednje mjerenje u vremenskom prozoru posjete 12 tjedana nakon planiranog završetka liječenja.

Djelotvornost u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Ispitivanje C211

Ispitivanje C211 bilo je randomizirano, otvoreno, faze III, provedeno u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i koji su bili randomizirani u jednu od dviju skupina liječenja: INCIVO 750 mg svakih 8 sati [T12(q8h)/PR] ili INCIVO 1125 mg dva puta na dan [T12(b.i.d.)/PR] u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom. Primarni cilj bio je pokazati neinferiornosti T12(b.i.d.)/PR u odnosu na T12(q8h)/PR. Svi bolesnici su bili liječeni 12 tjedana INCIVOM u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom. U 12. tjednu, završilo je doziranje INCIVA, a bolesnici su nastavili liječenje peginterferonom alfa-2a i ribavirinom. Ukupno trajanje liječenja bilo je određeno na temelju bolesnikovog individualnog virološkog odgovora na liječenje. Ako je bolesnik postigao nemjerljivu HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. tjednu, ukupno trajanje liječenja bilo je 24 tjedna. Inače, ukupno trajanje liječenja bilo je 48 tjedna.

740 uključenih bolesnika imalo je medijan dobi 51 godinu (raspon: 18 do 70); 60% bolesnika bili su muškarci; 21% je imalo indeks tjelesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% je bilo crne rase; 2% je bilo azijskog porijekla; 85% je imalo početne vrijednosti HCV RNK $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 15% imalo je premoštavajuću fibrozu; 14% imalo je cirozu; 57% imalo je HCV genotip 1a i 43% imalo je HCV genotip 1b.

Stopa SVR12 odgovora za T12(b.i.d.)/PR skupinu, bila je 74% (274/369) u usporedbi sa 73% (270/371) u T12(q8h)/PR skupini s 95%-tnim intervalom pouzdanosti razlike: -4,9%, 12,0%. Niža granica 95% CI (-4,9%) bila je veća od unaprijed određene margine neinferiornosti od -11% te je stoga pokazana neinferiornost T12(b.i.d.)/PR u usporedbi s T12(q8h)/PR. Tablica 5 pokazuje stope odgovora za T12(b.i.d.)/PR skupinu i T12(q8h)/PR skupinu.

Tablica 5: Stope odgovora: Ispitivanje C211		
Ishod liječenja	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
Nemjerljiva HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. tjednu ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
Nemjerljiva HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR u bolesnika s nemjerljivom HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR u bolesnika koji nisu imali nemjerljivu HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu	45% (56/125)	45% (61/137)
Bolesnici bez SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Virološki neuspjeh tijekom liječenja ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Relaps ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Ostalo ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg dva puta na dan tijekom 12 tjedana s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedna; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg svakih 8 sati tijekom 12 tjedna s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom tijekom 24 ili 48 tjedana

^a Bolesnici s ukupnim planiranim trajanjem liječenja od 24 tjedna.

^b Virološki neuspjeh tijekom liječenja uključuje bolesnike koji su došli do protokola definiranog virološkog pravila za zaustavljanje i/ili su imali virusni proboj.

Relaps je definiran kao postojanje manje od 25 IU/ml na planiranom kraju liječenja nakon čega slijedi HCV RNK $\geq 25 \text{ IU/ml}$ pri zadnjem opažanju unutar vremenskog prozora posjete praćenja SVR. Nazivnik pri izračunu stope relapsa predstavlja broj bolesnika s odgovorom na kraju liječenja (HCV RNK $< 25 \text{ IU/ml}$).

^d Ostalo uključuje bolesnike s mjerljivom HCV RNK na planiranom kraju liječenja bez virusnog proboja, a bolesnici su kojima je nedostajala SVR procjena tijekom planiranog praćenja.

Tablica 6 pokazuje stope SVR uz IL28B genotipe i stadij fibroze jetre na početku ispitivanja.

Tablica 6: SVR stope za podskupine bolesnika: Ispitivanje C211		
Podskupina	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B genotip		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Fibroza jetre na početku ispitivanja		
Bez fibroze ili minimalna fibroza	80% (138/172)	79% (140/177)
Portalna fibroza	79% (75/95)	80% (68/85)
Premoštavajuća fibroza	67% (32/48)	64% (38/59)
Ciroza	54% (29/54)	49% (24/49)

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

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

Ispitivanje 108 (ADVANCE)

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

Medijan dobi 1088 uključena bolesnika bio je 49 godina (raspon: 18 do 69 godina); 58% bolesnika bili su muškarci; 23% imalo je indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m²; 9% bili su crne rase; 11% bili su hispano ili latino porijekla; 77% imalo je početnu koncentraciju HCV RNK ≥ 800 000 IU/ml; 15% imalo je premoštavajuću fibrozu; 6% imalo je cirozu; 59% imalo je HCV genotip 1a; a 40% imalo je HCV genotip 1b.

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

Tablica 7: Stope odgovora: Ispitivanje 108		
Ishod liječenja	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
SVR^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
Nemjerljiv HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
eRVR u bolesnika koji su dosegli eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Nisu dosegli eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR u bolesnika koji nisu dosegli eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
HCV RNK < 25 IU/ml na kraju liječenja	82% (299/363)	62% (225/361)
Relaps	4% (13/299)	26% (58/225)

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

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

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

^b 95%-tni interval pouzdanosti

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

Tablica 8: Stope SVR-a prema podskupinama bolesnika: Ispitivanje 108		
Podskupina	T12/PR	Pbo/PR
Muškarci	78% (166/214)	46% (97/211)
45 do ≤ 65 godina starosti	73% (157/214)	39% (85/216)
Ispitanici crne rase	62% (16/26)	29% (8/28)
Hispano-latino porijeklo	77% (27/35)	39% (15/38)
Indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Početni HCV RNK ≥ 800 000 IU/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV genotip 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotip 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibroza jetre na početku ispitivanja		
Bez fibroze, minimalna fibroza ili portalna fibroza	82% (237/290)	49% (140/288)
Premoštavajuća fibroza	63% (33/52)	35% (18/52)
Ciroza	71% (15/21)	38% (8/21)

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

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

Ispitivanje 111 (ILLUMINATE)

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

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

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

Tablica 9: Stope odgovora: Ispitivanje 111			
	Bolesnici s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu		T12/PR Svi bolesnici^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
Ishod liječenja			
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
HCV RNK < 25 IU/ml na kraju liječenja	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Relaps	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

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

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

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

^b 95%-tni interval pouzdanosti

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

Tablica 10: Stope SVR-a prema opsegu fibroze jetre na početku ispitivanja: ispitivanje 111			
Podskupina	Bolesnici s nemjerljivim HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu		T12/PR Svi bolesnici^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Bez fibroze, minimalna fibroza ili portalna fibroza	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (202/261)
Premoštavajuća fibroza	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (45/88)
Ciroza	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

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

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

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

Djelotvornost u prethodno liječenih odraslih bolesnika

Ispitivanje C216 (REALIZE)

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

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

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

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

Tablica 11: Stope odgovora: Ispitivanje C216		
Ishod liječenja	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Bolesnici s prethodnim relapsom ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Bolesnici s prethodnim djelomičnim odgovorom ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Bolesnici s potpunim izostankom odgovora ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV RNK < 25 IU/ml na kraju liječenja		
Bolesnici s prethodnim relapsom	87% (126/145)	63% (43/68)
Bolesnici s prethodno djelomičnim odgovorom	73% (36/49)	15% (4/27)
Bolesnici s potpunim izostankom odgovora	39% (28/72)	11% (4/37)
Relaps		
Bolesnici s prethodnim relapsom	3% (4/126)	62% (27/43)
Bolesnici s prethodno djelomičnim odgovorom	17% (6/36)	0% (0/4)
Bolesnici s potpunim izostankom odgovora	21% (6/28)	50% (2/4)

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

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

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

^b 95%-tni interval pouzdanosti

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

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

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

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

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

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

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

Ispitivanje 106 i Ispitivanje 107

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

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

Primjena peginterferona alfa 2a ili 2b

U fazi II randomiziranog ispitivanja otvorenog tipa C20a ispitivale su se dvije vrste peginterferona alfa (2a i 2b) u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni.

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

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

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

Tablica 14: Objedinjene stope odgovora: Ispitivanje C208		
Ishod liječenja	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Virusni proboj	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Relaps	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

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

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

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

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

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

Ispitivanje 112 (EXTEND)

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

Djelotvornost u odraslih s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom

Ispitivanje 110

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

Tablica 15: Stope Odgovora: Ispitivanje 110

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

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

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

Ispitivanje HPC3008

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

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

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

Medijan dobi za 162 uključena bolesnika bio je 46 godina (raspon: 20 do 67 godina); 78,4% bolesnika bili su muškarci; 6,8% imalo je indeks tjelesna mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 4,3% bili su crne rase; 1,3% je bilo azijskog porijekla; 87,0% imalo je početne razine HCV RNK $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 17,3% imalo je premoštavajuću fibrozu; 13,0% imalo je cirozu; 65,6% imalo je HCV genotip 1a; 33,8% imalo je HCV genotip 1b; 39,5% (n = 64) prethodno nije primilo liječenje za HCV; 17,9% (n = 29) imalo je prethodno relaps; 11,1% (n = 18) je prethodno djelomično odgovorilo; 31,5% (n = 51) prethodno nije odgovorilo. Medijan (raspon) broja CD4 stanica na početku bio je 651 (277 do 1551 stanica/mm³).

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

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

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

Primatelji transplantirane jetre

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

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

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

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

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

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

Klinička ispitivanja koja su proučavala QT interval

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

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena klinička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Transporteri

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

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

In vitro, telaprevir je slab inhibitor transportera više lijekova i toksina ekstruzije (MATE) MATE1 i MATE2-K uz IC₅₀ od 28,3 μ M odnosno 32,5 μ M. Klinička implikacija ovog rezultata trenutno nije poznata.

Eliminacija

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Podaci o pedijatrijskoj populaciji trenutno nisu dostupni.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Spol

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

Rasa

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

Stariji bolesnici

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

5.3 Toksikološki podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i/ili farmakologija u životinja

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

Kancerogeneza i mutogeneza

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

Oštećenje plodnosti

U ispitivanjima na štakorima telaprevir nije imao učinke na plodnost.

Embrio-fetalni razvoj

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

Izlučivanje u mlijeko

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

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

Film ovojnica tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA I DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

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

• Dodatne mjere minimizacije rizika

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

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

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

Uputa za liječnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

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

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

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA (pakiranje s 1 bočicom)****1. NAZIV LIJEKA**

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

incivo 375 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI (pakiranje s 1 bočicom)****1. NAZIV LIJEKA**

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte miješati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (pakiranje s 4 bočice)

1. NAZIV LIJEKA

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

incivo 375 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI (pakiranje od 4 bočice)

1. NAZIV LIJEKA

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete
telaprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 375 mg telaprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/720/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

INCIVO 375 mg filmom obložene tablete telaprevir

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je INCIVO i za što se koristi

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INCIVO

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

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

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

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

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

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete INCIVO.

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

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

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

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

Krvne pretrage

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

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

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

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i INCIVO

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

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

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

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

INCIVO s hranom i pićem

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

Trudnoća i dojenje

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

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

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

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

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

Mjere zaštite od trudnoće za muškarce i žene

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

Bolesnice reproduktivne dobi i njihovi partneri

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

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

INCIVO sadrži natrij

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

3. Kako uzimati INCIVO

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

Upute za pravilnu primjenu

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

Preporučeni raspored uzimanja lijeka je:

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

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

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

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

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

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

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

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu



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

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

Ako uzmete više INCIVA nego što ste trebali

Odmah potražite savjet liječnika ili ljekarnika.

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

Ako ste zaboravili uzeti INCIVO

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

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

Ako uzimate INCIVO tri puta na dan (ujutro, poslijepodne i navečer)

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

Ako prestanete uzimati INCIVO

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Osip

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

Ako dobijete kožni osip, odmah se javite liječniku.

Odmah se javite liječniku i u slučaju:

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

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

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

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

Učestalost nuspojava povezanih s INCIVO-om navedena je u daljnjem tekstu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

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

5. Kako čuvati INCIVO

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INCIVO sadrži

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

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

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

Film ovojnica tablete

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

Kako INCIVO izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Proizvođač

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3450 Birkerød
Tlf: +45 45 51 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 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-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.
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.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 70 00

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M. Bonarroti, 23
I-20095 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. Hłzecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

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

Drugi izvori informacija

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

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

Lijek koji više nije odobren