

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

Hjálparefni: 2,3 mg af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, hylkislaga tafla, u.þ.b. 20 mm að lengd, merkt með „T375“ á annari hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

INCIVO er ætlað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C af arfgerð 1, í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni, hjá fullorðnum sjúklingum með starfhæfa lifur þrátt fyrir lifrarsjúkdóm (þ.m.t. skorpulifur):

- sem ekki hafa fengið meðferð áður;
- sem hafa áður fengið meðferð með interferoni alfa (pegýleruðu eða ekki pegýleruðu) einu sér eða í samsettri meðferð með ribavíríni, þ.m.t. þeim sem hafa fengið bakslag, þeim sem svara meðferð að hluta og þeim sem svara ekki meðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við langvarandi lifrabólgu C skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með INCIVO.

Skammtar

Nota INCIVO 1.125 mg (þrjár 375 mg filmuhúðaðar töflur) til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Einnig má nota 750 mg (tvær 375 mg töflur) til inntöku á 8 klst. fresti með mat.

Heildarskammtur á sólarhring er 6 töflur (2.250 mg). Taka INCIVO án matar eða án tillits til matmengdar milli skammta getur leitt til lækkaðrar plasmabéttni telaprevirs sem gæti dregið úr meðferðaráhrifum INCIVO.

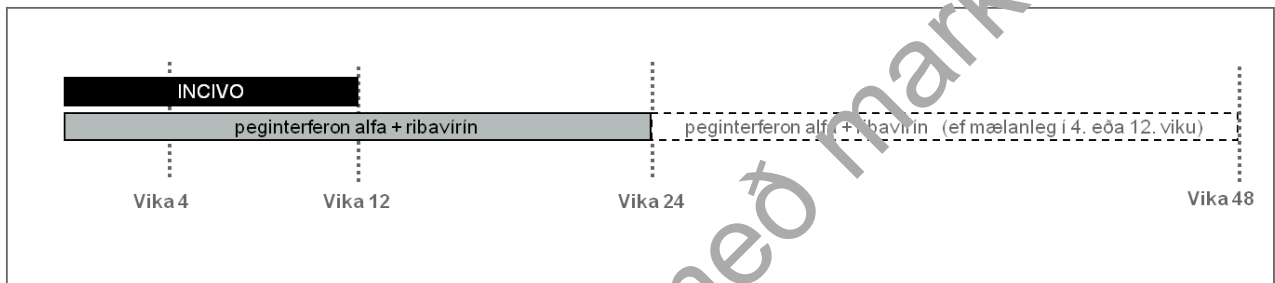
INCIVO á að nota í samsettri meðferð með ribavíríni og annaðhvort peginterferoni alfa-2a eða -2b. Vinsamlegast lesið kafla 4.4 og 5.1 um val á peginterferon alfa-2a eða -2b. Nauðsynlegt er að lesa nákvæmar skammtaleiðbeiningar fyrir peginterferon alfa og ribavírín í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir þessi lyf.

Lengd meðferðar – fullorðnir sem ekki hafa fengið meðferð áður og þeir sem hafa fengið bakslag eftir fyrri meðferð

Hefja verður meðferð með INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni og nota það í 12 vikur (sjá mynd 1).

- Hjá sjúklingum þar sem ribósakjarnsýra lifrabólgu C veiru (HCV RNA) er ekki mælanleg (það sem meðferðin beinist að greinist ekki) í 4. og 12. viku skal gefa 12 vikna viðbótarmeðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni eingöngu, þar til heildarmeðferðartími er 24 vikur.
- Hjá sjúklingum þar sem ribósakjarnsýra lifrabólgu C veiru (HCV RNA) er mælanleg annað hvort í 4. eða 12. viku skal gefa 36 vikna viðbótarmeðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni eingöngu, þar til heildarmeðferðartími er 48 vikur.
- Fyrir alla sjúklinga með skorpulífur óháð því hvort HCV RNA sé mælanlegt eða ekki (það sem meðferðin beinist að greinist ekki) í 4. og 12. viku er mælt með 36 vikna viðbótarmeðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni eingöngu, þar til heildarmeðferðartími er 48 vikur (sjá kafla 5.1).

Mynd 1: Lengd meðferðar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og þeim sem hafa fengið bakslag eftir fyrri meðferð

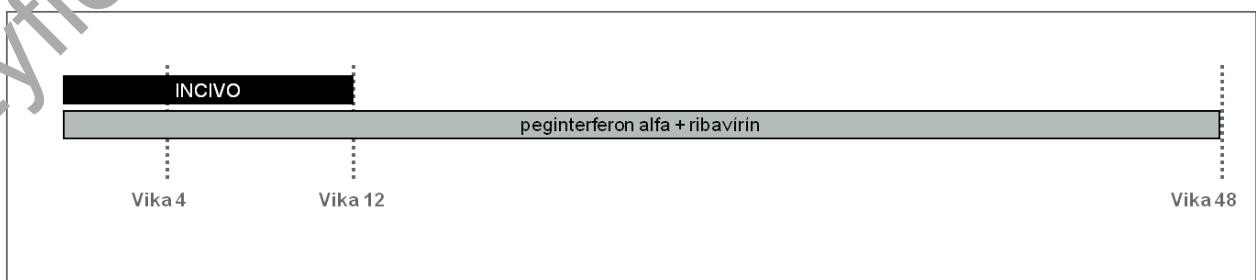


Mæla skal HCV RNA gildi í 4. og 12. viku til að ákveða lengd meðferðar. Í III. stigs rannsóknum var næm PCR rauntímagreining, sem takmarkaðist við 25 a.e./ml magngreiningu og 10-15 a.e./ml mælanleg mörk, notuð til að ákvarða hvort HCV RNA gildi væru mælanleg (það sem meðferðin beinist að greinist ekki) (sjá kafla 5.1). Ekki skal nota mælanleg HCV RNA gildi, sem eru undir neðri mörkum magngreiningar, sem staðgengið fyrir „mælanleg“ (það sem meðferðin beinist að greinist ekki), til að ákveða lengd meðferðar vegna þess að það getur leitt til ófullnægjandi meðferðarlengdar og hærri bakslagstíðni. Sjá töflu 1 fyrir leiðbeiningar um hvernig hætta skal meðferð með INCIVO, peginterferoni alfa og ribavíríni.

Lengd meðferðar – Fullorðnir sem áður hafa svarað meðferð að hluta og þeir sem ekki hafa svarað meðferð

Hefja verður meðferð með INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni í 12 vikur og síðan áfram haldandi meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni eingöngu (án INCIVO) þar til heildarmeðferðartíminn er 48 vikur (sjá mynd 2).

Mynd 2: Lengd meðferðar hjá sjúklingum sem áður hafa svarað meðferð að hluta og þeim sem ekki hafa svarað meðferð



Mæla skal HCV RNA gildi í 4. og 12. viku. Sjá töflu 1 fyrir leiðbeiningar um hvernig hætta skal meðferð með INCIVO, peginterferoni alfa og ribavíríni.

Allir sjúklingar

Mjög lítlar líkur eru á að sjúklingar með ófullnægjandi veirusvörun muni ná viðvarandi veirufraðilegri svörun (sustained virological response (SVR)) og því er mælt með því að sjúklingar með HCV RNA > 1.000 a.e./ml í 4. viku eða 12. viku hætti á meðferð (sjá töflu 1).

Tafla 1: Leiðbeiningar um hvernig meðferð með INCIVO, Peginterferoni Alfa og Ribavíríni skal hætt		
Lyf	HCV RNA > 1.000 a.e./ml í 4. meðferðarviku^a	HCV RNA > 1.000 a.e./ml í 12. meðferðarviku^a
INCIVO	Meðferð stöðvuð endanlega	Meðferð með INCIVO kláruð
Peginterferon alfa og Ribavírín	Meðferð stöðvuð endanlega	

^a meðferð með INCIVO, peginterferoni alfa og ribavíríni. Ekki er víst að þessar leiðbeiningar eigi við þessar meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni hefur verið gefin áður en meðferð með INCIVO meðferð hefst (sjá kafla 5.1).

Í III. stigs rannsóknunum náði enginn sjúklinganna, sem hafði HCV RNA > 1.000 a.e./ml í 4. viku eða 12. viku, viðvarandi veirufraðilegri svörun við áframhaldandi meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni. Hjá sjúklingum í III. stigs rannsóknum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, náðu 4/16 (25%) sjúklingar með HCV RNA gildi á bilinu 100 a.e./ml til 1.000 a.e./ml í 4. viku viðvarandi veirufraðilegri svörun. Hjá sjúklingum með HCV RNA á bilinu 100 a.e./ml til 1.000 a.e./ml í 12. viku náðu 2/8 (25%) viðvarandi veirufraðilegri svörun.

Hjá þeim sem ekki hafa sýnt svörun áður ætti að íhuga að gera viðbættarmælingu á HCV RNA milli 4. viku og 12. viku. Ef HCV RNA gildið er > 1.000 a.e./ml, skal hætt meðferð með INCIVO, peginterferoni alfa og ribavíríni.

Hjá sjúklingum sem fá alls 48 vikna meðferð skal hætt meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni ef HCV RNA er mælanlegt í 24. viku eða 36. viku.

Nota verður INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni til að minnka líkur á meðferðarbresti.

Til að minnka líkur á meðferðarbresti má hvorki minnka skammta né gera hlé á meðferð með INCIVO.

Ekki skal hefja aftur meðferð með INCIVO ef hún hefur verið stöðvuð vegna aukaverkana eða vegna ófullnægjandi veirufraðilegrar svörunar.

Sjá viðeigandi samsetningu á eiginleikum lyfs fyrir peginterferon alfa og ribavírín vegna leiðbeininga um skammtabreytingar, rof meðferðar, stöðvun eða endurtekna meðferð með þessum lyfjum (sjá kafla 4.4).

Ef gleymist að taka skammt af INCIVO, sem er gefið tvisvar sinnum á sólarhring, skal ráðleggja sjúklingi að taka skammtinn með mat eins fljótt og auðið er ef innan við 6 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið. Ef liðnar eru meira en 6 klst. frá því að taka átti INCIVO á að sleppa þeim skammti og halda síðan áfram að taka næstu skammta samkvæmt áætlun.

Ef gleymist að taka skammt af INCIVO, sem er gefið á 8 klst. fresti, skal ráðleggja sjúklingi að taka skammtinn með mat eins fljótt og auðið er ef innan við 4 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið. Ef liðnar eru meira en 4 klst. frá því að taka átti INCIVO á að sleppa þeim skammti og halda síðan áfram að taka næstu skammta samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun INCIVO hjá HCV sjúklingum með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) ≤ 50 ml/mín.) (sjá kafla 4.4). Hjá HCV-neikvæðum

sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi kom ekki fram nein klínískt mikilvæg breyting á útsetningu fyrir telapreviri (sjá kafla 5.2). Því er ekki mælt með aðlögun skammta af INCIVO hjá HCV sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun INCIVO hjá sjúklingum á blóðskilun.

Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírín varðandi sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi

INCIVO er ekki ætlað sjúklingum með í meðallagi eða mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C, skor ≥ 7) eða nánast óstarfhæfa lifur (skinuholsvökvi, blæðing vegna portæðaháþrýstings, heilakvilli og/eða gula sem ekki er vegna Gilberts heilkennis, sjá kafla 4.4). Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir INCIVO þegar það er notað handa sjúklingum með lifrabólgu C með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, skor 5-6).

Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir peginterferon alfa og ribavírín sem ekki má nota ef Child-Pugh skor er ≥ 6 .

HCV/alnæmisveira af tegund 1 (HIV) samhliða sýking

Sjúklinga með HCV/HIV-1 samhliða sýkingar skal meðhöndla á sama hátt og sjúklinga sem eru eingöngu með HCV sýkingu. Nauðsynlegt er taka sérstaklega tillit til milliverkana, sjá kafla 4.4 og 4.5. Sjúklingar á meðferð sem byggist á efavirenz verða að taka 1.125 mg af INCIVO á 8 klst. fresti. Niðurstöður hjá sjúklingum með HIV samhliða sýkingu íra sjá í kafla 5.1.

Lifrarþegar án skorpulifrar

Meðferð með INCIVO verður að hefja í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni og gefa í 12 vikur og halda síðan áfram með eingöngu peginterferoni alfa og ribavíríni í 36 vikur til viðbótar þar sem heildarmedferðartími er 48 vikur. Ekki þarf að aðlaga skammta INCIVO þegar ástand lifrarþega er stöðugt (sjá kafla 4.8 og 5.1). Mælt er með minni skammti af ribavíríni (600 mg/sólarhring) við upphaf INCIVO meðferðar (sjá kafla 5.1). Við upphaf og lok INCIVO meðferðar þarf að aðlaga töluvert skammta tacrolimus eða ciclosporíns A sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.4 og 4.5, Ónæmisbælandi lyf).

Aldraðir

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun INCIVO hjá HCV sjúklingum ≥ 65 ára.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun INCIVO hjá börnum < 18 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að kyngja töflunum heilum (þ.e. sjúklingar mega ekki tyggja, brjóta eða koma upp töflurnar).

4.4 Frábendingar

Ónæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða meðferð með virkum efnum sem eru að miklu leyti háð CYP3A með tilliti til úthreinsunar og geta valdið alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum ef plasmáþétni eykst. Þessi virku efni eru m.a. alfuzosín, amiodarón, bepridíl, kínidín, astemizól, terfenadín, cisapríð, pimozíð, ergot afleiður (dihýdróergotamín, ergonovín, ergotamín, metýlergonovín), lovastatín, simvastatín, atorvastatín, sildenafilílf eða tadalafílf (aðeins þegar það er notað til meðhöndlunar á lungnaháþrýstingi), quetiapín og midazolám eða triazolám til inntöku (sjá kafla 4.5).

Samhliða meðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki Ia eða III, að undanskildu lídókaíni til notkunar í bláæð (sjá kafla 4.5).

Samhliða meðferð INCIVO og virkra efna sem eru öflugir hvatar CYP3A4, t.d. rifampicín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) karbamazepín, fenýtóín og fenobarbital, sem geta dregið úr útsetningu fyrir INCIVO og þar með úr verkun þess.

Sjá lista yfir frábendingar fyrir peginterferon alfa og ribavirín í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf því INCIVO verður að nota í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribaviríni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg útbrot

Greint hefur verið frá alvarlegum, hugsanlega lífshættulegum og banvænum viðbrögðum í húð við notkun INCIVO í samsettri meðferð. Eitrunardrep í húðþekju, þ.m.t. banvænt tilfelli, hafa komið fram eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá banvænum tilfellum hjá sjúklingum með versnandi útbrot og altæk einkenni, sem héldu áfram að fá INCIVO í samsettri meðferð eftir að alvarleg viðbrögð í húð voru greind.

Í II. og III. stigs samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var greint frá alvarlegum útbrotum (aðallega exem, kláði sem nær til meira en 50% líkamsyfirborðs) hjá 4,8% sjúklinga á meðferð með INCIVO í samsettri meðferð samanborið við 0,4% á meðferð með peginterferoni alfa og ribaviríni. Tiltæk gögn benda til þess að peginterferon alfa, og hugsanlega einnig ribavirín, geti stuðlað að tíðni og alvarleika útbrotu sem eru tengd við INCIVO í samsettri meðferð.

Af sjúklingum á meðferð með INCIVO einu sér hættu 5,8% á meðferðinni eingöngu vegna útbrotu og af sjúklingum á samsettri meðferð með INCIVO hættu 2,6% sjúklinga á meðferðinni í vegna útbrotu, en engir af þeim sem voru á meðferð með peginterferoni alfa og ribaviríni.

Í II. og III. stigs samanburðarrannsóknnum með lyfleysu fengu 0,4% sjúklinga útbrot sem grunur lék á að væri vegna lyfja, ásamt eósíníklafjölgun og almennum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (**DRESS**)). Samkvæmt klínískri reynslu af INCIVO fengu minna en 0,1% sjúklinga **Stevens-Johnson heilkenni**. Aftur þessar aukaverkanir hurfu eftir að meðferð var hætt.

DRESS kemur fram með útbrotum og eósíníklafjölgun ásamt einu eða fleirum af eftirfarandi einkennum: hita, eitlastækkunum, andlitsbjúg og áhrifum á innri líffæri (lifur, nýru og lungu). DRESS getur komið fram hvenær sem er eftir að meðferð er hafin, en í flestum tilvikum hafa einkennin komið fram sex til tíu vikum eftir að meðferð með INCIVO var hafin.

Þeir sem ávísu lyfjum ættu að ganga úr skugga um að sjúklingar séu upplýstir um hættuna á alvarlegum útbrotum og að þeir verði að hafa samband við lækni án tafar ef þeir fá útbrot sem þeir hafa ekki haft áður eða útbrot sem þeir eru þegar með versna. Hafa skal eftirlit með öllum útbrotum þar til þau hverfa. Það getur tekið nokkrar vikur fyrir útbrotin að hverfa. Gæta skal varúðar við notkun annarra lyfja sem geta valdið verulegum húðviðbrögðum, meðan á samsettri meðferð með INCIVO stendur, til að koma í veg fyrir hugsanlegan rugling varðandi hvaða lyf gæti verið að valda alvarlegum húðviðbrögðum. Ef alvarleg viðbrögð í húð koma fram skal íhuga að hætta meðferð með hinum lyfjunum sem vitað er að tengjast alvarlegum viðbrögðum í húð.

Sjá nánari upplýsingar um væg og í meðallagi mikil útbrot í kafla 4.8.

Ráðleggingar um eftirlit með útbrotum og hvenær hætta beri meðferð með INCIVO, ribaviríni og peginterferoni alfa eru teknar saman í töflunni hér að neðan:

Dreifing og útlit viðbragða í húð	Ráðleggingar um eftirlit með húðviðbrögðum og hvenær hætta ber meðferð með INCIVO, ribaviríni og peginterferoni alfa vegna alvarlegra útbrot
Væg útbrot: Staðbundin húðútbrot og/eða húðútbrot með takmarkaðri dreifingu (allt að nokkrum einangruðum stöðum á líkamanum)	Hafa skal eftirlit með því hvort útbrot aukast og því hvort altæk einkenni koma fram, þar til útbrotin hverfa.
Miðlungsmikil útbrot: Dreifð útbrot $\leq 50\%$ af yfirborði líkamans	Hafa skal eftirlit með því hvort útbrot aukast og því hvort altæk einkenni koma fram, þar til útbrotin hverfa. Íhugið að ráðgast við sérfræðing í húðlækningum. Ef miðlungsmikil útbrot aukast skal íhuga að hætta meðferð með INCIVO endanlega. Ef útbrotin lagast ekki innan 7 daga frá því að meðferð með INCIVO er hætt skal gera hlé á meðferð með ribaviríni. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð með ribaviríni fyrr ef útbrotin versna þrátt fyrir að meðferð með telapreviri sé hætt. Halda má meðferð með peginterferoni alfa áfram nema læknisfræðilegar ástæður séu fyrir því að hlé sé gert á henni. Ef miðlungsmikil útbrot aukast og verða veruleg ($\geq 50\%$ líkamsyfirborðs), skal hætta meðferð með INCIVO endanlega (sjá hér að freðari).
Alvarleg útbrot: Dreifing útbrot $>50\%$ af líkamsyfirborði eða ásamt bólum, blöðrum, sárum öðrum en í Stevens-Johnson heilkenni	Hætta skal meðferð með INCIVO án tafar og endanlega. Mælt er með að ráðgast við sérfræðing í húðlækningum. Hafa skal eftirlit með því hvort útbrot aukast og því hvort altæk einkenni koma fram, þar til útbrotin hverfa. Halda má meðferð með peginterferoni alfa og ribaviríni áfram. Ef útbrotin skána ekki innan 7 daga eftir að meðferð með INCIVO er hætt, skal íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta meðferð með ribaviríni og/eða peginterferoni alfa hverju á eftir öðru eða samtímis. Læknisfræðilegar ástæður geta verið fyrir því að gera þurfi hlé á meðferð eða hætta meðferð með ribaviríni og/eða peginterferoni alfa fyrr.
Alvarleg viðbrögð í húð mála útbrot með altækum einkennum, versnandi alvarleg útbrot, grunnur um eða greining á dreifðu blöðruútbrotum, DRESS, Stevens-Johnson heilkenni/drepi á húðþekju, bráðum útbreiddum graftarbóluroða (acute generalized exanthematous pustulosis), regnbogaroðasótt	Hætta skal meðferð með INCIVO, peginterferoni alfa og ribaviríni án tafar og endanlega. Ráðgast við sérfræðing í húðlækningum.

Ekki skal hefja aftur notkun INCIVO ef henni hefur verið hætt vegna viðbragða í húð. Sjá einnig um veruleg húðviðbrögð við notkun peginterferons alfa og ribaviríns í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir þessi lyf.

Blóðleysi

Í klínískum II. og III. stigs samanburðarrannsóknnum með lyfleysu jókst heildartíðni og alvarleiki blóðleysis við notkun INCIVO í samsettri meðferð samanborið við notkun peginterferons alfa og ribavirín eingöngu. Blóðrauðagildi < 10 g/dl komu fram hjá 34% sjúklinga sem fengu INCIVO í samsettri meðferð og hjá 14% sjúklinga á meðferð með peginterferoni alfa og ribaviríni.

Blóðrauðagildi $< 8,5$ g/dl komu fram hjá 8% sjúklinga á meðferð með INCIVO í samsettri meðferð samanborið við 2% sjúklinga á meðferð með peginterferoni alfa og ribaviríni. Lækkun blóðrauðagilda

verður fyrstu 4 vikur meðferðar með lægsta gildinu í lok INCIVO gjafar. Blóðrauðagildi hækka smám saman eftir að inntöku INCIVO er lokið.

Fylgjast skal reglulega með blóðrauðagildum fyrir og meðan á notkun INCIVO í samsettri meðferð stendur (sjá kafla 4.4, Rannsóknaniðurstöður).

Minnkun ribavirín skammta er aðal aðferðin til að meðhöndla blóðleysi vegna meðferðar. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavirín fyrir upplýsingar um minnkun skammta og/eða stöðvun notkunar ribaviríns. Ef notkun ribaviríns er stöðvuð endanlega vegna meðhöndlunar á blóðleysi verður einnig að stöðva notkun INCIVO endanlega. Sjúklingar mega halda áfram á meðferð með peginterferóni alfa og ribaviríni ef notkun INCIVO er stöðvuð vegna blóðleysis. Hefja má aftur notkun ribaviríns skv. leiðbeinandi skammtabreytingum fyrir ribavirín. Ekki má minnka skammta af INCIVO og ekki má hefja aftur notkun INCIVO ef henni hefur verið hætt.

Meðgangna og notkun getnaðarvarna sem er skilyrði fyrir meðferð

Þar sem nota verður INCIVO í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribaviríni eiga frábendingar og varnaðarorð um þessi lyf einnig við um samsetta meðferð.

Fram hafa komið veruleg vanskapandi og/eða fósturvísisdeyðandi áhrif hjá öllum áyrategundum útsettum fyrir ribaviríni. Þess vegna verður að gæta fyllstu varúðar til að komast í veg fyrir þungun hjá kvenkynssjúklingum og hjá kvenkynsrekkjunautum karlkynssjúklinga.

Kvenkynssjúklingar á barneignaraldri og karlkynsrekkjunautar þeirra sem og karlkynssjúklingar og kvenkynsrekkjunautar þeirra verða að nota tvær öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með INCIVO stendur og eftir að meðferð lýkur, samkvæmt því sem mælt er með í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavirín og eins og lýst er hér að neðan.

Nota má hormónagetnaðarvarnir áfram, en ekki er víst að þær séu öruggar meðan á meðferð með INCIVO stendur og í allt að tvo mánuði eftir að meðferð með INCIVO er hætt (sjá kafla 4.5). Á þeim tíma ættu kvenkynssjúklingar á barneignaraldri að nota tvær öruggar getnaðarvarnir sem ekki byggjast á hormónum. Tveimur mánuðum eftir að meðferð með INCIVO er lokið eru hormónagetnaðarvarnir aftur viðeigandi sem önnur af tveimur öruggum getnaðarvörnum sem eru skilyrði fyrir meðferð.

Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.5 og 4.6.

Hjarta- og æðakerfi

Niðurstöður rannsóknar sem var gerð á heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndu fram á að telaprevir í skammtinum 1.875 mg á 8 klst. fresti hafði væg áhrif á QTcF bilið með lyfleysu-aðlagaðri hámarks lengingu að meðaltali 8,0 msek. (90% CI: 5,1-10,9) (sjá kafla 5.1). Útsetning við þennan skammt var sambærileg við útsetninguna í HCV-sýktum sjúklingum sem fengu 750 mg af INCIVO á 8 klst. fresti ásamt peginterferóni alfa og ribaviríni. Möguleg klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óljós.

Gæta skal varúðar við notkun INCIVO samhliða lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki Ic, prónafenóni og flecainíði, m.a. viðhafa viðeigandi klínískt eftirlit og fylgjast með hjartalínuriti.

Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar INCIVO er ávísað samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QTc bil og sem eru CYP3A hvarfefni t.d. erytromycín, claritromycín, telitromycín, posaconazól, voriconazól, ketoconazól, tacrolimus, salmeteról, (sjá kafla 4.5). Forðast skal notkun INCIVO samhliða domperidóni (sjá kafla 4.5). INCIVO getur aukið þéttni þess lyfs sem gefið er samhliða því og það getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum þess lyfs á hjarta. Í þeim tilvikum þar sem samhliða notkun slíkra lyfja er talin algerlega nauðsynleg er mælt með klínísku eftirliti þ.m.t. hjartalínuriti. Sjá einnig kafla 4.3 varðandi lyf sem ekki má nota samhliða INCIVO.

Forðast skal notkun INCIVO hjá sjúklingum með meðfædda lengingu á QT bili eða með fjölskyldusögu um lengingu QT bils eða skyndilegan dauða. Í þeim tilvikum þar sem meðferð með

INCIVO fyrir slíka sjúklinga er talin algerlega nauðsynleg ætti að hafa náð eftirlit með sjúklingum, þ.m.t. með hjartalínuriti.

Nota skal INCIVO með varúð hjá sjúklingum með:

- sögu um áunna lengingu QT bils
- klínískt marktækan hæglátt (viðvarandi hjartsláttartíðni < 50 slög á mínútu)
- sögu um hjartabilun með minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils
- þörf fyrir notkun lyfja sem þekkt er að lengja QT bilið en umbrotna ekki að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. metadón, sjá kafla 4.5).

Hafa skal náð eftirlit með slíkum sjúklingum, þ.m.t. með mati á hjartalínuriti.

Fylgjast skal með truflunum á jafnvægi blóðsalta (t.d. kalíumskorti í blóði, magnesíumskorti í blóði og kalsíumskorti í blóði) og leiðréttu það ef nauðsyn krefur áður en meðferð með INCIVO hefst og meðan á henni stendur.

Notkun hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm

Blóðalbúmínlækkun og fækkun blóðflagna hefur komið í ljós sem fyrirboði verulegra fyrirhilla lifrarsjúkdóms sem og meðferða sem byggjast á interferoni (t.d. nánast óstarfhæf lifur, alvarlegar bakteríusýkingar). Ennfremur hefur há tíðni blóðleysis komið fram við notkun INCIVO ásamt peginterferoni og ribavíríni hjá sjúklingum með þessi einkenni. Ekki er mælt með INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni og ribavíríni hjá sjúklingum með blóðflögur $> 9 \cdot 1000/\text{mm}^3$ og/eða albúmín < 3,3 g/dl. Þegar INCIVO er notað hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm er ráðlagt að viðhafa mjög náð klínískt eftirlit og bregðast skjótt við aukaverkunum.

Rannsóknaniðurstöður

Fylgjast skal með gildum HCV RNA í 4. og 12. viku og eftirlit því sem klínísk þörf er á (sjá einnig leiðbeiningar um stöðvun meðferðar með INCIVO í kafla 4.2).

Frankvæma skal eftirfarandi rannsóknir (heildarblóðmynd með deilitalningu hvítra blóðkorna, blóðsölt, kreatínín í sermi, lifrarpróf, skjaldkirtilspróf, þvagsýra) hjá öllum sjúklingum áður en notkun INCIVO í samsettri meðferð hefst.

Eftirfarandi gildi eru þau grunngildi sem mælt er með við upphaf notkunar INCIVO í samsettri meðferð:

- Blóðrauði: ≥ 12 g/dl (konur), ≥ 13 g/dl (karlar)
- Blóðflagnafjöldi $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Heildarfjöldi daufrýninga $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Viðunandi skjaldkirtisstarfsemi
- Útreiknuð kreatínínátreinsun ≥ 50 ml/mín.
- Kalíum $\geq 3,5$ mmól/l
- Albúmín $> 3,3$ g/dl

Mælt er með mati á blóðgildum (þ.m.t. deilitalningu hvítra blóðkorna) í 2., 4., 8. og 12. viku og eins og þörf er klínísk þörf á.

Mælt er með efnafræðimælingum (söltum, kreatíníni í sermi, þvagsýru, lifrarenímum, bilirúbín, TSH) eins oft og þörf er á mælingum á blóðgildum eða eins og mælt er klínískt fyrir um (sjá kafla 4.8).

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir peginterferon alfa og ribavírín, þ.m.t. kröfur um þungunarpróf (sjá kafla 4.6).

Notkun INCIVO ásamt peginterferoni alfa-2b

III. stigs rannsóknirnar voru allar gerðar með peginterferoni alfa-2a í samsettri meðferð með INCIVO og ribavíríni. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa-2b hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð og takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð áður. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var sambærilegt í opinni rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, sem

meðhöndlaðir voru með annaðhvort peginterferoni alfa-2a/ribavírini (n = 80) eða peginterferoni alfa-2b/ribavírini (n = 81) í samsettri meðferð með INCIVO. Hins vegar var veirugegnumbrot tíðara hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með peginterferon alfa-2b og þeir uppfylltu síður skilyrði fyrir styttri heildarmeðferðartíma (sjá kafla 5.1).

Almennt

Ekki má nota INCIVO eitt og sér og því má aðeins ávísa í samsettri meðferð með bæði peginterferoni alfa og ribavírini. Því skal athuga leiðbeiningar í samantekt fyrir eiginleika lyfs fyrir peginterferon alfa og ribavírín áður en meðferð með INCIVO hefst.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um endurtekna meðferð sjúklinga sem ekki hafa svarað meðferð sem byggð er á HCV NS3-4A próteasahemli (sjá kafla 5.1).

Ófullnægjandi veirufræðileg svörun

Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með ófullnægjandi veirufræðilega svörun (sjá kafla 4.2 og 4.4, Rannsóknaniðurstöður).

Notkun INCIVO í meðferð við öðrum HCV arfgerðum

Ekki eru fyrirliggjandi fullnægjandi gögn til stuðnings meðferð sjúklinga með HCV arfgerð aðra en arfgerð 1. Því er ekki mælt með notkun INCIVO hjá sjúklingum með arfgerð HCV annarrar en arfgerð 1.

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun lyfsins hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) < 50 ml/mín. né heldur sjúklingum á blóðskilun. Sjá kafla 4.4, Rannsóknaniðurstöður. Athugið einnig upplýsingar, varðandi sjúklinga með CrCl < 50 ml/mín., í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírín (sjá einnig í kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

INCIVO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C, skor ≥ 10) eða nánast óstarfsemi lifur (skínuholsvökvi, blæðing vegna portæðaháþrýstings, heilakvilli og/eða gula ser, ekki er vegna Gilberts heilkennis) og er því ekki mælt með notkun þess hjá þessum hópum.

INCIVO hefur ekki verið rannsakað hjá HCV sýktum sjúklingum með í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B, skor 7-9). Hjá HCV neikvæðum sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi var um minnkaða útsetningu fyrir telaprevíri að ræða. Viðeigandi skammtur af INCIVO hjá sjúklingum með lifrabólgu C með í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi hefur ekki verið ákvarðaður. Því er ekki mælt með notkun INCIVO handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir peginterferon alfa og ribavírín sem verður að gefa í samsettri meðferð með INCIVO.

Lifrabætur

INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavírini var metið eftir lifrabætur hjá 74 HCV-1 sýktum sjúklingum sem voru ekki með skorpulífur og fengu tacrolimus eða ciclosporín A. Við upphaf meðferðar með INCIVO þarf töluvert að minnka skammta tacrolimus eða ciclosporíns A sem gefið er samhliða, m.a. þarf að lengja bilið á milli tacrolimus skammta til þess að viðhalda læknanlegri plasmabéttni ónæmisbælandi lyfsins. Við lok meðferðar með INCIVO þarf að auka skammta tacrolimus eða ciclosporíns A og minnka þarf bilið á milli tacrolimus skammta. Sumir sjúklingar geta þurft stærri skammta af tacrolimus eða ciclosporíni A heldur en þegar meðferðin hófst. Þessar breytingar eiga að byggjast á tíðu eftirliti með plasmabéttni tacrolimus eða ciclosporíns A meðan á INCIVO meðferð stendur. Sjá kafla 4.2, 4.5, Ónæmisbælandi lyf, 4.8 og 5.1 fyrir upplýsingar um notkun INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavírini hjá lifrabægu með HCV-1 sýkingu sem hafa fengið meðferð áður svo og sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og eru á stöðugri (stable) meðferð með ónæmisbælandi lyfi, tacrolimus eða ciclosporíni A.

Engin klínísk gögn liggja fyrir varðandi meðferð með INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni hjá líffæraþegum, fyrir ígræðslu eða meðan á ígræðslu lifrar eða annarra líffæra stendur.

HCV/HIV samhliða sýking

Milliverkanir telaprevirs og HIV andrertróveirulyfja eru algengar. Fylgja skal vandlega leiðbeiningunum í töflu 2, kafla 4.5.

Eftirfarandi skal hafa í huga við meðferð með HIV lyfjum sem má nota (ekki takmarkað við þau talin eru upp hér fyrir neðan):

Atazanavir/ritonavir: Þessi samsetning eykur tíðni gallrauðadreyra/gulu. Í rannsókn HPC3008 (sjá kafla 4.8 og 5.1) kom fram tímabundin hækkun bilirúbíns af alvarleikastigi 3 (2,5 til $\leq 5 \times \text{ULN}$) og stigi 4 ($>5 \times \text{ULN}$) meðan á meðferð með INCIVO stóð hjá 39% af þeim 59 sjúklingum sem notuðu atazanavir og 22% af þeim 59 sjúklingum sem notuðu ritonavir.

Efavirenz: við þessa samsetningu þarf að auka skammt telaprevirs í 1.125 mg þrjú sin á sólarhring.

HCV/HBV (lifrabólgu B veira) samhliða sýking

Engin gögn eru fyrirbyggjandi varðandi notkun INCIVO fyrir sjúklinga sem eru bæði með HCV- og HBV-sýkingu.

Börn

Ekki er mælt með notkun INCIVO fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára því ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópi.

Skjaldkirtilssjúkdómar

Aukning á skjaldvakakveikju (TSH) getur komið fram meðan á samsettri meðferð með INCIVO stendur, sem getur bent til versunar eða endurkomu vanstarfsemi sem sjúklingar höfðu haft fyrir eða fyrri vanstarfsemi skjaldkirtils eða nýtilkominnar vanstarfsemi skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Mæla ætti TSH gildi áður og meðan á INCIVO meðferð stendur og meðhöndla sjúklinga á klínískt viðeigandi hátt, þ.m.t. hugsanleg aðlögun skjaldkirtils uppbotarmeðferðar hjá sjúklingum sem voru með vanstarfsemi í skjaldkirtli fyrir (sjá kafla 4.4, Rannsóknarniðurstöður).

Milliverkanir við lyf

Telaprevir er öflugur hemill á mikilvæga lyfjaumbrotsensímið CYP3A4. Búast má við aukinni altækri útsetningu ef telaprevir er gætt samhliða öðrum lyfjum sem eru mikið umbrotin af þessu ensími. Sjá í kafla 4.3 upptalningu á lyfjum sem ekki má nota samhliða INCIVO vegna möguleika á lífshættulegum aukaverkunum eða mögulega minni áhrifum af meðferð með INCIVO. Sjá í kafla 4.5 staðfestar og aðrar mögulega mikilvægar lyfjamilliverkanir.

Mikilvægar upplýsingar um sum innihaldsefni INCIVO

Fyrir sjúklinga á natríumskertu fæði skal athuga að þetta lyf inniheldur 2,3 mg af natríum í hverri töflu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Telaprevir er að hluta til umbrotið í lifur fyrir tilstilli CYP3A og er P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefni. Önnur ensím eiga einnig þátt í umbrotunum (sjá kafla 5.2). Samhliða gjöf INCIVO og lyfja sem örva CYP3A og/eða P-gp getur minnkað plasmabéttni telaprevirs marktækt. Samhliða gjöf INCIVO og lyfja sem hamla CYP3A og/eða P-gp getur aukið plasmabéttni telaprevirs.

INCIVO er öflugur, tímaháður CYP3A4 hemill og einnig marktækur P-gp hemill. Sú staðreynd að hömlunin sé tímaháð bendir til að CYP3A4 hömlun geti aukist fyrstu 2 vikur meðferðar. Að meðferð lokinni getur það tekið u.þ.b. eina viku þar til hömlunin er alveg horfin. Gjöf INCIVO getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru CYP3A eða P-gp hvarfefni, sem gæti aukið eða lengt

meðferðaráhrif þeirra eða aukaverkanir. Samkvæmt niðurstöðum klínískra rannsókna á lyfjamilliverkunum (t.d. escitalopram, zolpidem, etinýlestradíól) er ekki hægt að útiloka að telaprevir virki umbrotaensím.

Telaprevir hamlar fjölpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (OATP) OATP1B1 og OATP2B1. Gæta þarf varúðar við samhliða gjöf INCIVO og lyfja sem eru flutt með þessum hætti t.d. fluvastatín, pravastatín, rosuvastatín og repagliníð (sjá töflu 2). Ekki má nota simvastatín samhliða telapreviri vegna fyrirsjáanlegrar marktækrar aukningar á útsetningu, sem er afleiðing ýmissa verkunarháttá.

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna, gæti telaprevir hugsanlega aukið plasmabéttni lyfja þar sem útskilnaður er háður flutingspróteinunum MATE-1 og MATE2-K (sjá töflu 2).

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Frábendingar fyrir samhliða notkun (sjá kafla 4.3)

INCIVO má ekki gefa samhliða virkum efnum sem eru að miklu leyti háð CYP3A m.t.t. þrjú einsunar og geta valdið alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum svo sem hjartsláttarreggi (þ.e. amiodaróni, astemizóli, bepridíli, cisapríði, pimozíði, kínidíni eða terfenadíni), úræðakampa eða blóðþurrð (þ.e. dihýdróergotamíni, ergonovíni, ergotamíni eða metýlergonovíni) eða vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu (þ.e. lovastatíni, simvastatíni eða atorvastatíni) eða langvarandi eða aukinni slævingu eða öndunarbælingu (þ.e. quetiapíni, midazolami til inntöku eða tríazolami) eða lágþrýstings eða hjartsláttartruflana (þ.e. alfuzosíni og sildenafili til meðhöndlunar á tungnaháþrýstingi), ef plasmabéttni þeirra eykst.

Ekki má gefa INCIVO samhliða lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki Ia eða III, nema lídókaíni til notkunar í bláæð.

Gæta skal varúðar við notkun INCIVO samhliða lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki Ic, própafenoni og flecainíði, m.a. viðhafa viðeigandi klínískt eftirlit og fylgjast með hjartalínuriti (sjá kafla 4.4).

Rifampicín

Rifampicín minnkar AUC fyrir telaprevir í plásmu um u.þ.b. 92%. Þess vegna má ekki gefa INCIVO samhliða rifampicíni.

*Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)*

Plasmabéttni telaprevirs getur minnkað við samhliða notkun með náttúruylfinu Jóhannesarjurt (Jónsmessurunna, *Hypericum perforatum*). Þess vegna má ekki nota náttúruvörur sem innihalda jóhannesarjurt samhliða INCIVO.

Karbamazepín, fenytoín og fenobarbital

Gjöf samhliða örva getur leitt til minni útsetningar fyrir telapreviri með hættu á minni verun. Frábending er fyrir notkun öflugra CYP3A örva eins og karbamazepín, fenytoín og fenobarbital (sjá kafla 4.3).

Vægra og miðlungs öflugir CYP3A örvar

Þorcast skal notkun vægra og miðlungs öflugra CYP3A örva, sérstaklega hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað fyrri meðferð (þeir sem svöruðu að einhverju leyti eða alls ekki peginterferon alfa/ribavíríni), nema sérstakar ráðleggingar varðandi skammta séu gefnar (vísað er í töflu 2).

Önnur samhliða lyfjameðferð

Í töflu 2 eru gefnar upp skammtaráðleggingar út frá milliverkunum lyfja við INCIVO. Þessar ráðleggingar eru byggðar annaðhvort á rannsóknum á milliverkunum lyfja (auðkenndar með *) eða væntanlegum milliverkunum vegna áætlaðrar stærðargráðu milliverkana og mögulegra alvarlegra aukaverkana, sem og minni verkunar. Flestar rannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa verið gerðar með 750 mg skammti af telapreviri á 8 klst. fresti. Að því gefnu að 1.125 mg tvisvar á sólarhring leiði til

sama sólarhringssskammts með svipaðri útsetningu fyrir telapreviri er búist við að viðkomandi lyfjamilliverkanir séu svipaðar.

Stefnur örvanna (\uparrow = aukning, \downarrow = minnkun, \leftrightarrow = engin breyting) fyrir hverja lyfjahvarfafraðilega breyту eru byggðar á 90% öryggismörkum miðhlutfallatöluhlutfalls (geometric mean ratio) sem er innan (\leftrightarrow), undir (\downarrow) eða yfir (\uparrow) 80-125% bilinu.

Tafla 2: MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM		
Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni INCIVO eða lyfja sem eru notuð samhliða og hugsanlegur verkunarháttur	Klínískar athugasemdir
VERKJALYF		
alfentanil fentanyl	\uparrow alfentanil \uparrow fentanyl	Ráðlagt er að fylgjast vel með verkun og aukaverkunum (m.a. öndunarþælingu) þegar telaprevir er gefið samhliða alfentanil eða fentanyli, þ.á.m. lyfjaformi fentanyls til inntöku, til notkunar út í kinn eða í nef og með forðaverkun um munn og slímhúð, einkum við upphaf meðferðar. Nauðsynlegt getur verið að aðlagða skammta fentanyls eða alfentanils. Gætt er ráð fyrir að greinilegustu áhrifin séu eftir notkun fentanyl lyfjaforms til inntöku í nef og út í kinn/undir tungu.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
lídókaín (til notkunar í bláæð)	\uparrow lídókaín hömlun CYP3A	Gæta skal varúðar og viðhafa klínískt eftirlit þegar lídókaín til notkunar í bláæð er gefið samhliða telapreviri. Gætt er ráð fyrir að meðferðar við bráðri sleglaóreglu.
digoxín*	\uparrow digoxín AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) áhrif á P-gp flutning meltingarvegi	Upphafi skal gefa minnsta mögulega skammt digoxíns. Fylgjast skal með þéttni digoxíns í sermi og nota það til að stækka skammt digoxíns til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum.
SÝKLALYF		
claritromycín erytromycín telitromycín troleandomycín	\uparrow telaprevir \uparrow sýklalyf hömlun CYP3A	Gæta skal varúðar og viðhafa klínískt eftirlit við notkun samhliða INCIVO. Greint hefur verið frá lengingu á QT bili og Torsade de Pointes af claritromycíni og erytromycíni. Greint hefur verið frá lengingu á QT bili af telitromycíni (sjá kafla 4.4).
SEGAVERNARLYF		
warfarín	\uparrow eða \downarrow warfarín temprun efnaskiptaensíma	Mælt er með því að fylgst sé með INR (international normalised ratio) þegar warfarín er notað samhliða telapreviri.
dabigatran	\uparrow dabigatran \leftrightarrow telaprevir áhrif á P-gp flutning í meltingarvegi	Gæta skal varúðar. Mælt er með eftirliti með niðurstöðum rannsókna sem og klínísku eftirliti.
FLUGAVEIKILYF		
karbamazepín*	\downarrow telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) \leftrightarrow karbamazepín AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) virkjun CYP3A af völdum karbamazepíns og hömlun CYP3A af völdum telaprevirs	Karbamazepín má ekki gefa samhliða telapreviri.

fenytoín*	<p>↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C_{max} 0,68 (0,60-0,77) C_{min} 0,32 (0,25-0,42)</p> <p>↑ fenytoín AUC 1,31 (1,15-1,49) C_{max} 1,27 (1,09-1,47) C_{min} 1,36 (1,21-1,53)</p> <p>virðir CYP3A af völdum fenytoíns og hömlun CYP3A af völdum telaprevirs</p>	Fenytoín má ekki gefa samhliða telapreviri.
fenobarbital	<p>↓ telaprevir ↑ eða ↓ fenobarbital</p> <p>virðir CYP3A af völdum fenobarbitals og hömlun CYP3A af völdum telaprevirs</p>	Fenobarbital má ekki gefa samhliða telapreviri.
ÞUNGLYNDISLYF		
escitalopram*	<p>↔ 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)</p> <p>óþekktur verkunarháttur</p>	Klínískt mikilvægi óþekkt. Þó samlega þarf að auka skammta við notkun samhliða telapreviri.
trazodón	↑ trazodón hömlun CYP3A	Samhliða notkun getur leitt til aukaverkana eins og ógleði, sundls, lágbrýstings og yfirþros. Ef trazodón er notað ásamt telapreviri skal nota samsetninguna með varúð og íhuga skal minni skammt af trazodóni.
SYKURSÝKISLYF		
metformín	↑ metformín hömlun á MATE-1 og MATE2-K	Mælt er með að fylgst sé vel með virkni og öryggi metformíns þegar meðferð með INCIVO er hafin eða stöðvuð hjá sjúklingum sem fá metformín. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta metformíns.
UPPSÖLUHEMJANDI LYF		
domperidón	↑ domperidón hömlun CYP3A	Forðast skal að nota domperidón samhliða INCIVO (sjá kafla 4.4).
SVEPPALYF		
ketoconazól* itraconazól posaconazól voriconazól	<p>↑ ketoconazól (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketoconazól (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (ásamt ketoconazóli 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazól ↑ posaconazól ↑ eða ↓ voriconazól</p> <p>Hömlun á CYP3A. Vegna ýmissa ensíma sem taka þátt í umbrotum voriconazóls er erfitt að spá fyrir um milliverkun við telaprevir.</p>	<p>Þegar þörf er á samhliða notkun er ekki mælt með að nota stóra skammta af itraconazóli (> 200 mg/sólarhring) eða ketoconazóli (> 200 mg/sólarhring). Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti með itraconazóli, posaconazóli og voriconazóli.</p> <p>Greint hefur verið frá lengingu á QT bili og Torsade de Pointes með voriconazóli og posaconazóli. Greint hefur verið frá lengingu á QT bili með ketoconazóli (sjá kafla 4.4).</p> <p>Ekki má gefa sjúklingum voriconazól sem eru að nota telaprevir nema greining á ávinningi/áhættu hlutfalli réttlæti notkun þess.</p>

LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT		
colchicín	↑ colchicín hömlun CYP3A.	Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi INCIVO vegna hættu á colchicín eitrun. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi er mælt með að gera hlé á colchicín meðferð eða veita colchicín meðferð eingöngu í takmarkaðan tíma og nota ætti colchicín í minni skömmtum.
LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM		
rifabutín	↓ telaprevir ↑ rifabutín virkjun CYP3A af völdum rifabutíns, hömlun CYP3A af völdum telaprevirs	Verkun telaprevirs getur verið minni vegna minnkaðrar þéttni. Samhliða notkun rifabutíns og telaprevirs er ekki ráðlögð.
rifampicín*	↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicín virkjun CYP3A af völdum rifampicíns, hömlun CYP3A af völdum telaprevirs	Ekki má gefa rifampicín samhliða telapreviri.
SEFANDI LYF		
quetiapín	Búist er við að þéttni quetiapíns aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum telaprevirs.	Ekki má nota INCIVO samhliða quetiapíni þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapíni. Aukin þéttni quetiapíns í plasma getur leitt til dás.
BENZODIAZEPÍN		
alprazolám*	↑ alprazolám AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Klínískt mikilvægi óþekkt.
midazolám gefið utan meltingarveggar (parenterally)*	↑ midazolám (í bláæð) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,89-1,31)	Samhliða notkun skal fara fram við aðstæður sem tryggja klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram.
midazolám til inntöku*	↑ midazolám (til inntöku) AUC 8,56 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	Íhuga skal að minnka skammt midazoláms sem gefið er utan meltingarveggar, einkum ef gefið er meira en einn skammtur af midazolámi.
triazolám til inntöku	↑ triazolám hömlun CYP3A	Ekki má nota midazolám eða triazolám sem gefið er með inntöku samhliða telapreviri.
zolpidem (slævandiefni) sem er ekki benzodiazepín*)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) verknarháttur ekki þekktur	Klínískt mikilvægi ekki þekkt. Þörf getur verið á að auka skammt af zolpidem til þess að viðhalda verkun.
KALSIÚMGANGALOKAR		
amlodipín*	↑ amlodipín AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) hömlun CYP3A	Gæta skal varúðar og íhuga skal skammtaminnkun á amlodipíni. Mælt er með klínísku eftirliti.
felodipín nicardipín nifedipín nisoldipín verapamíl	↑ kalsíumgangalokar hömlun á CYP3A og/eða áhrifum á P-gp flutning í meltingarvegi	Gæta skal varúðar og hafa skal klínískt eftirlit með sjúklingum.

CCR5 BLOKKAR		
maraviroc*	<p>↑ maraviroc AUC₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C_{max} 7,81 (5,92-10,32) C₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Ekki er líklegt að samhliða gjöf með maraviroci hafi áhrif á þéttni telaprevirs (byggt á skráðum gögnum og brothvarfsleið telaprevirs).</p>	Maraviroc 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða telapreviri.
BARKSTERAR		
Til almennrar notkunar (systemic) dexametasón	↓ telaprevir virkjun CYP3A	Samhliða notkun getur leitt til minnkunar meðferðaráhrifa telaprevirs. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun þessarar samsetningar eða íhuga aðra lyfjagjöf.
Til innöndunar/til notkunar í nef fluticasón budesóníð	<p>↑ fluticasón ↑ budesóníð hömlun CYP3A</p>	Samhliða notkun fluticasóns eða budesóníðs og telaprevirs er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn vegi meira en áhætta af aukavekunum af völdum barkstera til almennrar notkunar.
ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR		
bosentan	<p>↑ bosentan ↓ telaprevir virkjun CYP3A af völdum bosentans, hömlun CYP3A og fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP) af völdum telaprevirs</p>	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti.
HIV-LYF: HIV-PRÓTEASAHEMLAR		
atazanavir/ritonavir*	<p>↓ 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 (0,97-1,43) C_{max} 0,85 (0,73-0,98) C_{min} 1,07 (1,40-2,44) hömlun á CYP3A af völdum telaprevirs</p>	Gallrauðadreyri er algengur við þessa samsetningu. Mælt er með klínísku eftirliti og eftirliti með rannsóknandiurstöðum m.t.t. gallrauðadreyra (sjá kafla 4.4 og 4.8)
darunavir/ritonavir*	<p>↓ 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) verkunarháttur ekki þekktur</p>	Ekki er ráðlagt að gefa darunavir/ritonavir og telaprevir samhliða (sjá kafla 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	<p>↓ 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) verkunarháttur ekki þekktur</p>	Ekki er ráðlagt að gefa fosamprenavir/ritonavir og telaprevir samhliða (sjá kafla 4.4).

lopinavir/ritonavir*	<p>↓ 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) verkunarháttur ekki þekktur</p>	Ekki er ráðlagt að gefa lopinavir/ritonavir og telaprevir samhliða (sjá kafla 4.4).
HIV-LYF: BAKRITAHEMLAR		
efavirenz*	<p>↓ telaprevir 1.125 mg á 8 klst. fresti (miðað við 750 mg á 8 klst. fresti) 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 á 8 klst. fresti) AUC 0,82 (0,74-0,90) C_{max} 0,76 (0,68-0,85) C_{min} 0,90 (0,81-1,01) virkjun á CYP3A af völdum efavirenz</p>	Ef efavirenz er gefið samhliða telapreviri skal gefa 1.125 mg á 8 klst. fresti (sjá kafla 4.4).
tenofovir disoproxil fumarat*	<p>↔ 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) áhrif á P-gp flutningi í meltingarvegi</p>	Auka skal klínískt eftirlit og eftirlit með rannsóknarúrstöðum (sjá kafla 4.4).
abacavir zidovudin	Ekki rannsakað.	Ekki er hægt að útiloka áhrif telaprevirs á uridin-difosfat-glucuronyl (UDP) transferasa og þau geta haft áhrif á plasmabétni abacavirs og zidovudins.
etravirin*	<p>↓ telaprevir 750 mg á 8 klst. fresti 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 á 8 klst. fresti) AUC 0,94 (0,85-1,04) C_{max} 0,93 (0,84-1,03) C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p>	Við samhliða gjöf er ekki þörf á skammtaaðlögun.
rilpivirin*	<p>↓ telaprevir 750 mg á 8 klst. fresti 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 á 8 klst. fresti) AUC 1,78 (1,44-2,20) C_{max} 1,49 (1,20-1,84) C_{min} 1,93 (1,55-2,41)</p>	Við samhliða gjöf er ekki þörf á skammtaaðlögun.

SAMRUNAHEMLAR (INTEGRASE INHIBITORS)		
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)	Við samhliða gjöf er ekki þörf á skammtaaðlögun.
HMG-CoA REDÚKTASHEMLAR		
atorvastatín*	↑ atorvastatín AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) hömlun á CYP3A og OATP af völdum telaprevirs	Ekki má gefa atorvastatín og telaprevir samhliða (sjá kafla 4.3).
fluvastatín pitavastatín pravastatín rosuvastatín	↑ statín hömlun CYP3A og OATP af völdum telaprevirs	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Sjá kafla 4.3 fyrir HMG-CoA redúktasahemla sem má ekki gefa samhliða INCIVO.
GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA HORMÓN/ESTRÓGEN		
etinýlestradiól* noretindrón*	↓ etinýlestradiól AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindrón AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) verkunarháttur óþekktur	Nota skal aðrar getnaðarvarnir til viðbótar en þær sem innihalda hormón þegar getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormón eru notuð samhliða telapreviri. Sjúklingar sem nota estrógen sem hormónuppbótarmeðferð skulu vera undir klínísku eftirliti með tilliti til estrógenskortis. Sjá kafla 4.4 og 4.6.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
ciclosporín* tacrolimus* sirolimus	↑ ciclosporín AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ tacrolimus AUC 70,7 (52,9-92,4) C _{max} 9,57 (6,73-13,0) ↑ sirolimus ↑ telaprevir **útreikningar eru byggðir á gögnum fengnum eftir gjöf minni skammtar hömlun CYP3A, hömlun á flutningspróteinum	Þörf er á að minnka skammta ónæmisbælandi lyfs töluvert með eða án þess að lengja tíma milli skammta. Mælt er með að fylgjast náið með blóðgildi ónæmisbælandi lyfsins, nýrnastarfsemi og aukaverkunum tengdum ónæmisbælandi lyfinu við samhliða gjöf með telapreviri. Tacrolimus getur lengt QT bilið (sjá kafla 4.4).
BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF		
salmeteról	↑ salmeteról hömlun CYP3A	Samhliða gjöf með salmeteróli og telapreviri er ekki ráðlögð. Samsetningin getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi tengdum salmeteróli, m.a. lengingu á QT bili, hjartsláttarónotum og hraðtakts (sjá kafla 4.4).
LYF SEM AUKA LOSUN INSÚLÍNS		
repagliníð	↑ repagliníð hömlun OATP af völdum telaprevirs	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti.

VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF		
metadón*	↓ R-metadón AUC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Engin áhrif á þéttni óbundins R-metadóns. Losun metadóns frá plasmapróteinum.	Ekki er þörf á að breyta skömmtum metadóns þegar samhliða gjöf er hafin með telapreviri. Samt sem áður er mælt með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að breyta metadón skammtinum í viðhaldsmeðferð hjá sumum sjúklingum. Greint hefur verið frá lengingu á QT bili og Torsade de Pointes af völdum metadóns (sjá kafla 4.4). Taka skal hjartalínurit áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð með telapreviri stendur.
buprenorfín*	↔ buprenorphine AUC 0,96 (0,84-1,10) C _{max} 0,80 (0,69-0,93) C _{min} 1,06 (0,87-1,30)	Ekki er þörf á aðlögun skammta af buprenorfíni þegar það er gefið samhliða telapreviri.
PDE-5 HEMLAR		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE-5 hemlar hömlun CYP3A	Ekki er mælt með samhliða notkun sildenafils eða vardenafilis og telaprevirs. Nota má tadalafil með eða án viðristruflunum í stökum skammti, sem má ekki vera stærri en 10 mg á 1/2 klst. og hafa skal aukið eftirlit með aukaverkunum tadalafilis. Ekki má nota sildenafil eða tadalafil samhliða telapreviri við meðhöndlun á lungnaþrýstingi (sjá kafla 4.3).
PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Prótónupumpuhemla má nota án þess að breyta þurfi skömmtum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun INCIVO á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). INCIVO er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Þar sem nota verður INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni eiga frábendingar og varnaðarferð um þessi lyf einnig við um samsetta meðferð.

Vegna samsettrar meðferðar með peginterferoni alfa og ribavíríni verða kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri og karlkyns rekkjunautar þeirra sem og karlkyns sjúklingar og kvenkyns rekkjunautar þeirra að nota tvær öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með INCIVO stendur. Eftir að meðferð með INCIVO lýkur, skal nota getnaðarvarnir samkvæmt því sem mælt er með í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírín og eins og lýst er hér að neðan.

Nota má hormónagetnaðarvarnir áfram, en ekki er víst að þær séu öruggar meðan á meðferð með INCIVO stendur og í allt að tvo mánuði eftir að meðferð með INCIVO er hætt (sjá kafla 4.5). Á þeim tíðla ættu kvenkynssjúklingar á barneignaraldri að nota tvær öruggar getnaðarvarnir sem ekki byggjast á hormónum. Tveimur mánuðum eftir að meðferð með INCIVO er lokið eru hormónagetnaðarvarnir aftur viðeigandi sem önnur af tveimur öruggum getnaðarvörnum sem eru skilyrði fyrir meðferð.

Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírín og peginterferon alfa.

Brjóstgjöf

Telaprevir og aðalumbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort telaprevir skilst út í brjóstamjólk kvenna. Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá ungabörnum á brjósti,

vegna samsettrar meðferðar með INCIVO ásamt peginterferon alfa og ribavíríni, verður að hætta brjóstgjöf áður en meðferð er hafin. Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírín.

Frjósemi

INCIVO hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu þegar það var metið í rottum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

INCIVO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum INCIVO á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá yfirliði og sjónukvilla hjá sumum sjúklingum á meðferð með INCIVO og það verður að hafa í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin. Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir peginterferon alfa og ribavírín fyrir frekari upplýsingar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi notkunar

Heildarupplýsingar um öryggi INCIVO eru byggðar á gögnum úr II. og III. stigs klínískum rannsóknum (bæði með samanburði og án samanburðar) með 3.441 sjúklingi sem fekk samsetta meðferð með INCIVO og tilkynningum eftir markaðssetningu.

Nota verður INCIVO í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir þessi lyf vegna aukaverkana þeirra.

Tíðni aukaverkana sem voru a.m.k. miðlungsmiklar (\geq stig 2) var hærrí í INCIVO hópnunum en í lyfleysuhópnum.

Á meðan INCIVO/lyfleysu meðferðarfasanum stóð voru algengustu aukaverkanirnar af a.m.k. alvarleikastigi 2 sem greint var frá hjá INCIVO hópnunum (tíðni \geq 5,0%) blóðleysi, útbrot, kláði, ógleði og niðurgangur.

Á meðan INCIVO/lyfleysu meðferðarfasanum stóð voru algengustu aukaverkanirnar af a.m.k. alvarleikastigi 3 sem greint var frá hjá INCIVO hópnunum (tíðni \geq 1,0%) blóðleysi, útbrot, blóðflagnafæð, eitulfrumnafæð, kláði og ógleði.

Samantekt á aukaverkunum sett upp í töflu

Aukaverkanir INCIVO eru taldar upp í töflu 3.

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni: mjög algengar (\geq 1/10), algengar (\geq 1/100 til $<$ 1/10), sjaldgæfar ($>$ 1/1.000 til $<$ 1/100) og mjög sjaldgæfar (\geq 1/10.000 til $<$ 1/1.000). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir INCIVO (tekið í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavíríni) sem voru a.m.k. miðlungsmiklar (\geq stig 2) hjá HCV-sýktum sjúklingum í klínískum rannsóknum^a og eftir markaðssetningu		
Líffæra kerfi	Tíðniflokkun	Aukaverkanir INCIVO, peginterferon alfa og ribavírín í samsettri meðferð
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	algengar	hvítuveppasýking í munni
Blóð og eitlar	mjög algengar	blóðleysi
	algengar	blóðflagnafæð ^b , eitulfrumnafæð ^b
Innkirtlar	algengar	skjaldvakabrestur
Efnaskipti og næring	algengar	þvagsýruhækkun í blóði ^b , blóðkalíumlækkun ^b
	sjaldgæfar	þvagsýrugigt
Taugakerfi	algengar	bragðskynstruflun, yfirlið
Augu	sjaldgæfar	sjónukvilli

Meltingarfæri	mjög algengar	ógleði, niðurgangur, uppköst, gyllinæð, verkur í endaparmi
	algengar	endaþarmskláði, endaparmsblæðing, sprunga í endaparmi
	sjaldgæfar	endaþarmsbólga, brisbólga
Lifur og gall	algengar	gallrauðadreyri ^b
Húð og undirhúð	mjög algengar	kláði, útbrot
	algengar	exem, þroti í andliti, flagnandi útbrot
	sjaldgæfar	lyfjaútbrot með eósinfíklageri og almennum einkennum (DRESS), ofsakláði
	mjög sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju, regnbogaroðasótt
Sjúkdómar í nýrum og þvafærum	sjaldgæfar	hækkun kreatínins í blóði ^b , blöðnituraukning vegna minnkaðs blóðflæðis um nýru (pre-renal azotemia) með eða án bráðrar nýrnabilana
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	algengar	bjúgur í útlimum, óeðlilegt bragð af lyfinu

^a Í II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (sameinuð gögn) voru 1.346 HCV-sýktir sjúklingar

^b tíðnitölur eru byggðar á tilkynningum um aukaverkanir (sjá einnig *Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður* hér að neðan)

Í greiningu á viðbótarrannsókn, rannsókn C211, var öryggi við samsetta meðferð með INCIVO 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring svipað og öryggi hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með INCIVO 750 mg á 8 klst. fresti. Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Valdar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem voru a.m.k. niðringmiklar aukaverkanir (\geq stig 2), sem benda til versunar frá grunnildi og eru flokkaðar sem aukaverkanir sem fram komu hjá HCV-sýktum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með INCIVO í samsettri meðferð, úr sameinuðum gögnum úr II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu eru settar fram í eftirfarandi töflu:

Tafla 4: Valdar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður (DAIDS^a stig \geq 2), sem benda til versunar frá grunnildi og eru flokkaðar sem aukaverkanir hjá HCV-sýktum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með INCIVO í samsettri meðferð, úr sameinuðum gögnum úr II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu				
		Stig 2	Stig 3	Stig 4
Hækkun^b				
	þvafgýra	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($>$ 15,0 mg/dl)
	bilirúbín	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% ($>$ 5,0 x ULN)
	heildarkólesteról	15,4% (6,20– 7,77 mmól/l 240 - 300 mg/dl)	2,0% ($>$ 7,77 mmól/l $>$ 300 mg/dl)	NA
	fituprótein með lágan eðlismassa (LDL)	6,9% (4,13– 4,90 mmól/l 160–190 mg/dl)	2,5% (\geq 4,91 mmól/l \geq 191 mg/dl)	NA
	kreatínín	0,9% (1,4–1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% ($>$ 3,4 x ULN)
Lækkun^b				
	blóðrauði	27,0% (9,0-9,9 g/dl eða sérhver	51,1% (7,0-8,9 g/dl eða sérhver	1,1% ($<$ 7,0 g/dl)

	lækkun 3,5-4,4 g/dl)	lækkun \geq 4,5 g/dl)	
blóðflagnafjöldi	24,4% (50.000– 99.999/mm ³)	2,8% (25.000– 49.999/mm ³)	0,2% ($<$ 25.000/mm ³)
heildarfjöldi eítílfrumna	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% ($<$ 350/mm ³)
kalíum	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($<$ 2,0 mEq/l)

NA = á ekki við

^a Tafla DAIDS (greiningar á alnæmi (Division of AIDS)) með flokkun á alvarleikastigi aukaverkana hjá fullorðnum og börnum (DAIDS, útgáfa 1.0, desember 2004) var notuð í sameinaða gagnasafninu fyrir rannsóknaniðurstöður.

^b Tíðnin var reiknuð út frá fjölda sjúklinga fyrir hverja breytu.

Flestar rannsóknaniðurstöður ná aftur þeim gildum sem sáust við meðferð með peginterferoni alfa og ribavírini í 24. viku, nema blóðflagnafjöldi sem er áfram lægri en við meðferð með peginterferoni alfa og ribavírini fram að 48. viku (sjá kafla 4.4).

Aukin þvagsýra í sermi er mjög algeng á meðan samsettri meðferð með INCIVO og peginterferoni alfa og ribavírini stendur. Eftir að meðferð með INCIVO lýkur lækka þvagsýrni gíndi venjulega á næstu 8 vikum og eru sambærileg við það sem sést hjá sjúklingum sem fá aðeins peginterferon alfa og ribavírín.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot

Greint hefur verið frá alvarlegum, hugsanlega lífshættulegum og banvænum viðbrögðum í húð við notkun INCIVO í samsettri meðferð, m.a. DRESS, Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju (sjá kafla 4.4). Í II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu jókst heildartíðni og alvarleiki útbrot þegar INCIVO var gefið samhliða peginterferoni alfa og ribavírini. Á meðan INCIVO meðferð stóð var greint frá útbrotum (af öllum stigum) hjá 55% sjúklinga sem fengu INCIVO í samsettri meðferð og hjá 33% sjúklinga sem fengu peginterferon alfa og ribavírín.

Meira en 90% útbrotu voru væg eða í meðallagi að alvarleika. Útbrot sem tilkynnt var um á meðan samsettri meðferð með INCIVO stóð voru greind sem dæmigerð exemútbrot með kláða sem þöktu minna en 30% af líkamsyfirborðinu. Helmingur útbrotanna komu fram á fyrstu 4 vikunum en útbrot geta komið fram hvenær sem er á meðan samsettri meðferð með INCIVO stendur. Ekki er þörf á að hætta samsettri meðferð með INCIVO vegna vægra eða í meðallagi mikilla útbrotu.

Sjá ráðleggingar um enntil með útbrotum og stöðvun meðferðar með INCIVO, ribavírini og peginterferoni alfa (kafla 4.4). Fylgjast skal með sjúklingum sem fá væg til í meðallagi mikil útbrot m.t.t. versunar. Sama sem áður var versnun ekki algeng (færri en 10%). Í klínískum rannsóknum voru flestum sjúklingunum gefin andhistamín og barksterar til staðbundinnar notkunar. Útbrotin hverfa eftir að meðferð með INCIVO er lokið eða henni er hætt, en þó getur tekið nokkrar vikur fyrir útbrotin að hverfa.

Blóðleysi

Í II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu var greint frá blóðleysi (af öllum stigum) hjá 32,1% sjúklinga sem fengu INCIVO í samsettri meðferð og hjá 14,8% sjúklinga sem fengu peginterferon alfa og ribavírín. Skammtar ribavíríns voru minnkaðir til að ráða bót á blóðleysi. Minnka þurfti skammt ribavíríns vegna blóðleysis hjá 21,6% sjúklinga sem fengu INCIVO í samsettri meðferð samanbúið við 9,4% sjúklinga sem fengu eingöngu peginterferon alfa og ribavírín. Yfirleitt mátti ekki nota rauðkornavaka (erythropoiesis-stimulating agents) og þeir voru aðeins notaðir hjá 1% sjúklinga í II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu. Í II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu var greint frá blóðgjöf í INCIVO/lyfleysu fasa meðferðarinnar hjá 2,5% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð með INCIVO og 0,7% sjúklinga sem fengu peginterferon alfa og ribavírín eingöngu. Tíðni blóðgjafa á rannsóknatímabilinu í heild var 4,6% og 1,6% hjá hvorum hópi fyrir sig. Í II. stigs og III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hættu 1,9% sjúklinga

meðferð með INCIVO eingöngu vegna blóðleysis og 0,9% sjúklinga hættu samsettri meðferð með INCIVO vegna blóðleysis samanborið við 0,5% sem fengu peginterferon alfa og ribavírín (sjá kafla 4.4).

Einkenni frá endaparmsopi og endaparmi

Í klínískum rannsóknum voru flestar þessar aukaverkanir (t.d. blæðingar, óþægindi í endaparmsopi og endaparmi, endaparmskláði og endaparmssviði) vægar eða í meðallagi miklar, mjög fáar leiddu til þess að meðferð væri hætt, og yfirleitt hurfu þær eftir að meðferð með INCIVO var hætt.

Sjúklingar sem einnig eru HIV-1 sýktir

Heildaröryggi INCIVO hjá sjúklingum sem eru bæði HCV og HIV-1 sýktir (annaðhvort ekki á andretróveirumeðferð eða á andretróveirumeðferð) var svipað og hjá sjúklingum sem voru eingöngu HCV sýktir, nema hjá sjúklingum sem fengu atazanavir/ritonavir en hjá þeim kom oft fram tímabundin aukning á óbundnu bilirúbíni (þ.m.t. af stigi 3 til 4) út 2. viku, sem varð aftur nálægt upphafsgildi í 12. viku (sjá kafla 4.4).

Lifrarþegar án skorpulifrar

Heildaröryggi INCIVO meðferðar hjá lifrarþegum með HCV-1 sýkingu, sem höfðu ekki fengið meðferð áður svo og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og eru stöðugt á meðferð með ónæmisbælandi lyfi tacrolimus eða ciclosporíni A, var almennt svipað og öryggi INCIVO hjá sjúklingum án sögu um lifrarígræðslu þótt oftar hafi verið greint frá blóðleysi (5,4% á móti 32,1% í sameinuðu mati á öryggi í II.-III. stigs rannsóknum) meðan á INCIVO meðferðarfasa stóð. Til að ráða bót á blóðleysi var minni upphafsskammtur af ribavíríni (600 mg/sólarhring) notaður við upphaf INCIVO meðferðar. Meðan á öllum meðferðarfasanum stóð var skammtur ribavíríns minnkaður enn frekar hjá 36,5% sjúklinga, 41,9% fengu rauðkornavaka (erythropoiesis-stimulating agents) og 21,6% fengu blóðgjöf (sjá kafla 4.4 og 4.5, Ónæmisbælandi lyf).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkur INCIVO hjá börnum < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Hæsti skráði skammtur af INCIVO sem hefur verið gefinn er 1.875 mg á 8 klst. fresti í 4 sólarhringa hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum. Í þessari rannsókn var greint oftar frá eftirfarandi algengum aukaverkunum með skammtinum 1.875 mg á 8 klst. fresti heldur en skammtinum 750 mg á 8 klst. fresti: óþeði, höfuðverkur, niðurgangur, minnkuð matarlyst, bragðskynstruflun og uppköst.

Ekki sé tækt móteitur er til við ofskömmtun með INCIVO. Meðferð við ofskömmtun með INCIVO byggist á almennri stuðningsmeðferð, þar með talið eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Ef við á skal fjarlægja virka efnið sem ekki hefur frásogast, með því að koma af stað uppköstum eða með magaskolun. Magaskolun ætti aðeins að framkvæma ef hægt er að koma henni við innan klukkustundar frá töku lyfsins. Einnig má gefa lyfjakol til að hjálpa til við að fjarlægja virkt efni sem ekki hefur frásogast.

Ekki er þekkt hvort hægt sé að fjarlægja telaprevir með kviðskilun eða blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf með beina verkun, ATC flokkur: J05AE11.

Verkunarháttur

Telaprevir er hemill á HCV NS3•4A serín próteasa sem er nauðsynlegur fyrir eftirmyndun veira.

In vitro rannsóknir

Verkun telaprevirs gegn HCV

Í greiningu á eftirmyndunareiningum HCV af undirgerð 1b, var IC_{50} gildi telaprevirs gegn villigerð HCV 0,354 μM , svipað og við greiningu á smitandi veiru af undirgerð 1a þar sem IC_{50} var 0,28 μM .

Ónæmi

HCV afbrigði sem tengdust veirufræðilegum meðferðarbresti eða bakslagi voru metin eftir stökkbreytingum á ákveðnum setum, í greiningu á eftirmyndunareiningum. Afbrigði V36A/M, T54A/S, R155K/T, og A156S sýndu lægri gildi m.t.t. *in vitro* ónæmis fyrir telapreviri (3 til 25-falda hækkun á IC_{50} telaprevirs) en A156V/T og V36M+R155K afbrigðin sýndu hætt gildi m.t.t. *in vitro* ónæmis fyrir telapreviri (25-falda hækkun á IC_{50} telaprevirs). Afbrigði eftirmyndunareininga gerðum úr runum frá sjúklingum sýndu svipaðar niðurstöður.

Geta telaprevir-ónæmra afbrigða til eftirmyndunar *in vitro* var minni en geta villigerðar veira.

Krossónæmi

Telaprevir-ónæm afbrigði voru prófuð m.t.t. krossónæmis fyrir próteasahemlum dæmigerðum fyrir HCV eftirmyndunareiningakerfið. Eftirmyndunareiningar með staka útskiptingu á stað 155 eða stað 156 og tvöföld afbrigði með útskiptingu á leifum 156 og 155 sýndu krossónæmi fyrir öllum próteasahemlum sem voru næmisprófaðir með við æku næmisprófi. Öll þau telaprevir-ónæmu afbrigði sem prófuð voru héldust fullkomlega næm fyrir interferoni-alfa, ribaviríni og dæmigerðum HCV núkleósíð pólýmerasahemlum og pólýmerasahemlum sem ekki eru núkleósíð, í eftirmyndunareiningakerfinu. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um endurtekna meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð sem byggð er á HCV NS3-4A próteasahemli, eins og telapreviri, né heldur um endurteknar meðferðarlotur með telapreviri.

Klínískar veirufræðilegar rannsóknir

Í klínískum II stigs og III stigs rannsóknum á telapreviri var sjaldgæft að sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður og þin taklingar sem urðu fyrir meðferðarbresti, væru fyrst og fremst með telaprevir-ónæm afbrigði (V36M, T54A og R155K < 1% og T54S 2,7%) í upphafi (áður en meðferð hófst). Ónæmi í upphafi, sem aðallega er fyrir telapreviri, útilokar ekki árangursrika meðferð með telapreviri, þegar interferoni alfa og ribaviríni. Áhrif yfirgnæfandi telaprevir-ónæmra afbrigða við grunnlínu eru sannilega mest hjá sjúklingum sem svara illa interferoni, eins og sjúklingum sem hafa ekki svarað áður.

Alls urðu 215 af 1.169 sjúklingum sem voru á T12/PR meðferð í klínískri III. stigs rannsókn fyrir veirufræðilegum meðferðarbresti ($n = 125$) eða bakslagi ($n = 90$) meðan á meðferð stóð. Samkvæmt raðgreiningu HCV hjá þessum 215 sjúklingum, greindust telaprevir-ónæm HCV afbrigði hjá 105 (84%) þeirra sem urðu fyrir veirufræðilegum meðferðarbresti og hjá 55 (61%) þeirra sem fengu bakslag, en veira af villigerð greindist hjá 15 (12%) þeirra sem urðu fyrir veirufræðilegum meðferðarbresti og hjá 24 (27%) þeirra sem fengu bakslag. Upplýsingar úr HCV raðgreiningu lágu ekki fyrir hjá 16 (7%) sjúklingum. Raðgreining á telaprevir-ónæmum afbrigðum sýndi útskiptingar á 4 stöðum á NS3-4A próteasasvæðinu, sem er í samræmi við verkunarhátt telaprevirs (V36A/M, T54A/S, R155K/T, og A156S/T/V). Í C211, III. stigs klínísku rannsókninni, var enginn munur á afbrigðum sem komu fram milli sjúklinga sem fengu telaprevir 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring og sjúklinga sem fengu 750 mg á 8 klst fresti. Svipað hlutfall sjúklinga í báðum meðferðarhópnum var með telaprevir-ónæm afbrigði þegar meðferðarbrestur varð. Veirufræðilegur meðferðarbrestur á telaprevir meðferð varð fyrst og fremst í tengslum við afbrigði með ónæmi á háu stigi (higher-level),

en bakslag fyrst og fremst í tengslum við afbrigði með ónæmi á lágu stigi (lower-level) eða veiru af villigerð.

Sjúklingar með HCV arfgerð 1a höfðu aðallega V36M og R155K stök og samsett afbrigði, en sjúklingar með HCV arfgerð 1b höfðu aðallega V36A, T54A/S og A156S/T/V afbrigði. Þessi munur er líklega vegna hærri erfðafræðilegs þröskuldar fyrir V36M og R155K útskiptingum hjá arfgerð 1b en arfgerð 1a. Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með telapreviri var veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð tíðari hjá sjúklingum með arfgerð 1a en arfgerð 1b og tíðari hjá þeim sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð en hjá öðrum hópum (þeim sem ekki höfðu fengið meðferð, þeim sem fengið höfðu bakslag, þeim sem höfðu svarað meðferð að einhverju leyti, sjá kafla 5.1, Klínísk reynsla, Verkun hjá fullorðnum sem hafa fengið meðferð áður).

Ónæmismyndin sem kom fram í rannsókn HPC3008 hjá sjúklingum með bæði HCV/HIV-1 sýkingu var svipuð ónæmismyndinni hjá sjúklingum eingöngu með HCV sýkingu.

Ónæmismyndin sem kom fram í rannsókn HPC3006 hjá lifrabæjum með HCV-1 sýkingu sem höfðu ekki fengið meðferð áður svo og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og sem voru stöðugir á meðferð með ónæmibælandi lyfi tacrolimus eða ciclosporíni A var svipuð og ónæmismyndin hjá sjúklingum með HCV sýkingu sem voru ekki lifrabæjar.

Eftirfylgnigreining á sjúklingum sem fengu meðferð með INCIVO og náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörum (sustained virologic response (SVR)) sýndi að þeim af villigerð fjölgaði og telaprevir-ónæm afbrigði hættu smám saman að greinast eftir að meðferð með telapreviri var hætt. Af alls 255 sjúklingum sem ýmist höfðu fengið meðferð áður eða ekki í III. stigs rannsóknum 108, 111 og C216, þar sem telaprevir-ónæm afbrigði komu fram meðan á meðferð stóð, höfðu 152 (60%) sjúklingar ekki lengur ónæm afbrigði samkvæmt raðgreiningu (miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 10 mánuðir). Af þeim 393 ónæmu afbrigðum sem greindust hjá þessum 255 sjúklingum, greindust 68% af NS3-36, 84% af NS3-54, 59% af NS3-155, 86% af NS3-156, og 52% af NS3-36M+NS3-155K ekki lengur.

Í eftirfylgnirannsókn á 98 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða höfðu orðið fyrir meðferðarrest, sem fengu meðferð með INCIVO í II. eða III. stigs rannsókn og náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörum, greindust telaprevir-ónæm afbrigði ekki lengur hjá 85% (83/98) sjúklinga (miðgildi eftirfylgni var 27,5 mánuðir). Klónaraðgreining á undirhópi sjúklinga með HCV af villigerð samkvæmt raðgreiningu (n = 20), þar sem algengi ónæmra afbrigða fyrir upphaf telaprevir meðferðar og algengi þeirra við eftirfylgni var borin saman, sýndi að fjöldi HCV afbrigða var aftur orðinn sá sem hann var fyrir meðferð hjá öllum sjúklingunum. Miðgildi tíma fram að því að telaprevir-ónæm afbrigði urðu mælanleg, samkvæmt raðgreiningu þýðis, var lengri fyrir afbrigði NS3-36 (6 mánuðir), NS3-155 (9 mánuðir) og NS3-36M+NS3-155K (12 mánuðir), sem aðallega sáust hjá sjúklingum með arfgerð 1a, en fyrir afbrigði NS3-54 (2 mánuðir) og NS3-156 (3 mánuðir) sem sáust aðallega hjá sjúklingum með arfgerð 1b.

Klínísk verkan og öryggi

Öryggi og verkun notkunar INCIVO við langvinnri lifrabólgu C af arfgerð 1 var metin í fjórum III. stigs rannsóknum: 3 rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 1 rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (þeim sem fengið höfðu bakslag, þeim sem höfðu svarað meðferð að einhverju leyti og þeim sem ekki höfðu svarað meðferð). Sjúklingar í þessum rannsóknum, 108, 111 og C216, voru með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur, mælanlegt HCV RNA og veirufræðilega meingerð í lifur sem samræmist langvinnri lifrabólgu C. Nema annað sé tilgreint voru gefin 750 mg af INCIVO á 8 klst. fresti; 180 µg/viku af peginterferoni alfa-2a og 1.000 mg/sólarhring af ribaviríni (sjúklingum < 75 kg) eða 1.200 mg/sólarhring (sjúklingum ≥ 75 kg). Plasmabéttni HCV RNA var mæld með COBAS® TaqMan® HCV greiningarprófi (útgáfu 2.0), til notkunar með „High Pure System“. Í greiningarprófinu voru neðri mörk magngreiningar 25 a.e./ml.

Í lýsingu á niðurstöðum III. stigs rannsóknanna 108, 111 og C216 var viðvarandi veirufræðileg svörum, álitin veirufræðileg lækning, skilgreind á grundvelli mælinga á HCV RNA innan tímaramma heimsóknar í 72. viku rannsóknarinnar, þar sem notuð var síðasta mælingin innan tímarammans. Ef

ekki voru fyrirbyggjandi upplýsingar innan tímaramma heimsóknar í 72. viku var notast við síðustu fyrirbyggjandi niðurstöður frá tímamarkum HCV RNA mælinga frá og með 12. viku. Auk þess voru magnmörk 25 a.e./ml notuð við ákvörðun viðvarandi veirufræðilegrar svörunar.

Í lýsingu á niðurstöðum III. stigs rannsókna C211, HPC3008 og HPC3006 var viðvarandi veirufræðileg svörun (SVR12), álitin veirufræðileg lækning, skilgreind á grundvelli þess að HCV RNA væri fyrir neðan mörk magngreiningar (25 a.e./ml) í síðustu mælingu innan tímaramma heimsóknar tólf vikum eftir áætluð meðferðarlok.

Verkun hjá fullorðnum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Rannsókn C211

Rannsókn C211 var slembuð, opin, III. stigs rannsókn, gerð hjá sjúklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, sem var slembiraðað í annan af tveimur meðferðarhópnum: INCIVO 750 mg á 3 klst. fresti [T12(q8h)/PR] eða INCIVO 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring [T12(b.i.d.)/PR] ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á jafngildi meðferðar T12(b.i.d.)/PR og meðferðar T12(q8h)/PR. Allir sjúklingarnir fengu 12 vikna meðferð með INCIVO ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni. Eftir 12 vikur var meðferð með INCIVO hætt og sjúklingarnir héldu áfram á meðferð með peginterferoni alfa-2a ásamt ribaviríni. Heildar meðferðartími var ákvarðaður einstaklingsbundið á grundvelli veirufræðilegrar svörunar sjúklinga á meðferðartíma. Ef HCV RNA var ómælanlegt (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) eftir 4 vikur var heildar meðferðartími 24 vikur. Annars var heildar meðferðartími 48 vikur.

Hjá þeim 740 sjúklingum sem voru teknir inn í rannsóknina var miðgildi aldurs 51 ár (á bilinu: 18 til 70); 60% sjúklinganna voru karlmenn; 21% voru með líkamsþyngdarstuðul ≥ 30 kg/m²; 5% voru svartir, 2% asískir; 85% höfðu HCV RNA upphafsgildi ≥ 800.000 a.e./ml; 15% höfðu bandvefsaukningu í lifur (bridging fibrosis); 14% voru með kornpulifur; 57% höfðu HCV arfgerð 1a; og 43% höfðu HCV arfgerð 1b.

Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (SVR12) hjá T12(b.i.d.)/PR hópnum var 74% (274/369) samanborið við 73% (270/371) hjá T12(q8h)/PR hópnum með 95% öryggismörk mismunar: -4,9%; 12,0%. Lægrri mörk 95% öryggismarka (-4,9%) voru hærri en fyrirfram ákvörðuð mörk jafngildis sem voru -11% og þess vegna var sýnt fram á jafngildi T12(b.i.d.)/PR og T12(q8h)/PR. Tafla 5 sýnir tíðni svörunar í T12(b.i.d.)/PR hópnum og T12(q8h)/PR hópnum.

Tafla 5: Tíðni svörunar í rannsókn C211	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Meðferðarárangur		
Viðvarandi veirufræðileg svörun (SVR12)	74% (274/369)	73% (270/371)
Ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. viku ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
Ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku	66% (244/369)	63% (234/371)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku	89% (218/244)	89% (209/234)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum sem ekki höfðu ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. og 12. viku	45% (56/125)	45% (61/137)
Sjúklingar sem náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun	26% (95/369)	27% (101/371)
Veirufræðilegur meðferðarrestur á meðferðartíma ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Bakslag ^c	8% (23/300)	6% (19/293)

Aðrir ^d	9% (34/369)	12% (46/371)
--------------------	-------------	--------------

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni í 24 eða 48 vikur; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg á 8 klst. fresti í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni í 24 eða 48 vikur

^a Sjúklingar með áætlaðan 24 vikna heildarmedferðartíma.

^b Með veirufræðilegum meðferðarbresti á meðferðartíma er átt við þá sjúklinga sem uppfylltu veirufræðilega stöðvunarreglu rannsóknaráætlunarinnar og/eða veirugegnubrot kom til.

^c Bakslag var skilgreint sem minna en 25 a.e./ml við áætluð meðferðarlok og síðan í kjölfarið HCV RNA \geq 25 a.e./ml í síðustu mælingu sem fór fram innan ramma eftirfylgniheimsóknar með tilliti til viðvarandi veirufræðilegrar svörunar. Við útreikninga á tíðni bakslags sýnir nefnarinn fjölda sjúklinga með svörun í meðferðarlok (HCV RNA < 25 a.e./ml).

^d Aðrir felur í sér sjúklinga með greinanlegt HCV RNA við áætluð meðferðarlok en veirugegnubrot kom ekki til og sjúklinga sem höfðu ekki verið metnir með tilliti til viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í áætlaðri eftirfylgniheimsókn.

Tafla 6 sýnir tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir IL28B arfgerð og stigi bandvefsmyndunar í lifur við grunnlínu.

Tafla 6: Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar: Rannsókn C211		
Undirhópur	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B arfgerð		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Bandvefsmyndun í lifur við grunnlínu		
Engin bandvefsmyndun eða bandvefsmyndun í lágmarki	80% (138/172)	79% (140/177)
Bandvefsaukning í lifur (portal fibrosis)	79% (75/95)	80% (68/85)
Bandvefsaukning í lifur (bridging fibrosis)	67% (32/48)	64% (38/59)
Skorpulifur	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni í 24 eða 48 vikur.

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg á 8 klst. fresti í 12 vikur ásamt peginterferoni alfa-2a og ribaviríni í 24 eða 48 vikur.

Rannsókn 108 (ADVANCE)

Rannsókn 108 var slembiröðuo, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á tveimur samhlíða hópum sjúklinga sem ekki höfðu fengið meðferð áður. INCIVO var gefið fyrstu 8 vikur meðferðar (T8/PR meðferð) eða fyrstu 12 vikur meðferðar (T12/PR meðferð) á samsettri meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribaviríni annaðhvort í 24 eða 48 vikur. Sjúklingar sem höfðu ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. viku og 12. viku fengu 24 vikna meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribaviríni, en sjúklingar sem höfðu ekki ógreinanlegt HCV RNA (það sem meðferðin beindist að greindist ekki) í 4. viku og 12. viku fengu 48 vikna meðferð með peginterferoni alfa-2a og ribaviríni. Samanburðarhópurinn (lyfleysa/PR) fékk meðferð í 48 vikur, elaprevir parað við lyfleysu fyrstu 12 vikurnar, en peginterferon alfa-2a og ribavirín í 48 vikur.

Sjúklingarnir 1.088 sem teknir voru inn í rannsóknina voru á aldrinum 18 til 69 ára, miðgildi aldurs var 49 ár; 58% sjúklinganna voru karlkyns; 23% höfðu líkamsþyngdarstuðul \geq 30 kg/m²; 9% voru svartir; 11% voru af spænskumælandi/rómönskum uppruna; 77% höfðu HCV RNA upphafsgildi \geq 800.000 a.e./ml; 15% höfðu bandvefsaukningu í lifur (bridging fibrosis); 6% höfðu skorpulifur; 59% höfðu HCV arfgerð 1a; og 40% höfðu HCV arfgerð 1b.

Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá T8/PR hópnum var 72% (261/364) ($P < 0,0001$ samanborið við lyfleysu/PR48 hópinn). Tafla 7 sýnir svörunartíðnina fyrir ráðlögðu T12/PR og lyfleysu/PR48 hópna.

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

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

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

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

^b 95% öryggismörk

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

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

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

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

Rannsókn 111 (ILLUMINATE)

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

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

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

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

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

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

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

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

^b 95% öryggismörk.

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

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

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

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

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

Verkun hjá fullorðnum sem hafa áður fengið meðferð

Rannsókn C216 (REALIZE)

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

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

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

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

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

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

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

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

^b 95% öryggismörk.

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

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

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

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

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

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

Rannsókn 106 og Rannsókn 107

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

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

Notkun peginterferons alfa 2a eða 2b

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Niðurstöður varðandi langtímaferkun

Rannsókn 112 (EXTEND)

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

Verkun hjá fullorðnum með HCV/HIV-1 samhlíða sýkingu

Rannsókn 110

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

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

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

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

Rannsókn HPC3008

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lifrabegar

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

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

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

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

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

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

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

Klínískar rannsóknir á QT bili

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

Börn

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum.

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

5.2 Lyfjahvörf

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

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

Frásög

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

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

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

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

Dreifing

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

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

Umbrot

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

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

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

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

Flutningsprótein

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

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

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

Brotthvarf

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

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

Línuleg/ólinuleg útsetning

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Skert lifr starfsemi

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

Kyn

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

Kynþáttur

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

Aldraðir

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

5.3 Törlínískar upplýsingar

Eitunefnafræði og/eða lyfjafræði dýra

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

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

Krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytingar

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

Skerðing á frjósemi

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

Þroski fósturvísis/fósturs

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

Útskilnaður í mjólk

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

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

Töflufilmuhúð

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

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/001 pakkning með 4 glösum

EU/1/11/720/002 pakkning með 1 glasi

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDURSEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

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

• Viðbætur aðgerðir til að lágmarka áhættu

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

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

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðli
- Leiðbeiningum fyrir lækna

Í leiðbeiningum fyrir lækna eiga að koma fram eftirfarandi lykilatriði:

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (pakkning með 1 glasi)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

incivo 375 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI (pakkning með 1 glasi)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Fjarlægjið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (pakkning með 4 glösum)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

incivo 375 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI (pakkning með 4 glösum)

1. HEITI LYFS

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur
telaprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 375 mg af telapreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Fjarlægjið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/720/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

INCIVO 375 mg filmuhúðaðar töflur telaprevir

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um INCIVO og við hverju það er notað

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

2. Áður en byrjað er að nota INCIVO

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

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

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

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

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

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

Varnaðarorð og varnarárreglur

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

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

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

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

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

Blóðrannsóknir

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

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

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

Börn og unglíngar

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

Notkun annarra lyfja samhliða INCIVO

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

Láttu lækninn vita ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

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

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

Notkun INCIVO með mat eða drykk

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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

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

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

Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri og karlkyns rekkjunautar þeirra

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

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

Akstur og notkun véla

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

INCIVO inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á INCIVO

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

Leiðbeiningar um rétta notkun

Lækinn mun ákveða viðeigandi skammta fyrir þig:

Ráðla. Þur skammtur er:

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

Heildarskammtur á sólarhring er 6 töflur.

eða

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

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

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

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

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

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

Tappi með barnalæsingu fjarlægður



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

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

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

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi án tafar.

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

Ef gleymist að taka INCIVO

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

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

Ef þú tekur INCIVO á 8 klst. fresti:

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

Ef hætt er að taka INCIVO

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Útbrot

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

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð útbrot.

Hafðu einnig tafarlaust samband við lækinn:

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

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

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

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

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með INCIVO er eftirfarandi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

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

5. Hvernig geyma á INCIVO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

INCIVO inniheldur

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

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni

hýprómellós, ase-át succinat, kalsíumvetnisfosfat (vatnsfrítt), örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, natriumlaurýlsúlfat, natríumkroskarmellósi, natríumsterylumarat

Töflum húði

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

Utlit INCIVO og pakkningastærðir

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Framleiðandi

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 14
H-Budapest, 1123
Tel: +36 1 834 2858

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 03 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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