

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

Hjelpestoff: 2,3 mg natrium per filmdrasjerte tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gule, kapselformede tabletter, ca. 20 mm lange, merket med "T 375" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

INCIVO, i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, er indisert til behandling av genotype 1 kronisk hepatitt C hos voksne pasienter med kompensert leversykdom (inkludert cirrhose):

- som er behandlingsnaive
- som tidligere er behandlet med interferon-alfa (pegylert eller ikke-pegylert) alene eller i kombinasjon med ribavirin, inkludert pasienter med tilbakefall, partielle respondere og null-respondere (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med INCIVO bør innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering

INCIVO 1125 mg (tre 375 mg filmdrasjerte tabletter) bør tas oralt to ganger daglig med mat.

Alternativt kan 750 mg (to 375 mg tabletter) tas oralt hver 8. time med mat. Total døgndose er 6 tabletter (2250 mg). Inntak av INCIVO uten mat eller uten hensyn til doseringsintervallet kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av telaprevir som kan føre til redusert terapeutisk effekt av INCIVO.

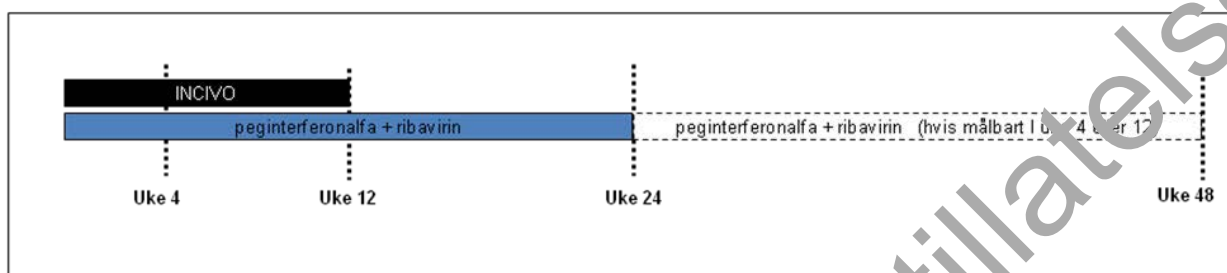
INCIVO bør administreres sammen med ribavirin og enten peginterferon-alfa-2a eller -2b. Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende valg av peginterferon-alfa-2a eller -2b. For spesifikke doseringsinstrukser for peginterferon-alfa og ribavirin, se preparatomtaler for disse legemidlene.

Behandlingsvarighet – behandlingsnaive voksne og pasienter med tilbakefall etter tidligere behandling

Behandling med INCIVO skal innledes i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin og gis i 12 uker (se figur 1).

- Pasienter med ikke målbart hepatitt C-virus ribonukleinsyre (HCV-RNA) i uke 4 og 12 får peginterferon-alfa og ribavirin alene i ytterligere 12 uker, total behandlingsvarighet 24 uker.
- Pasienter med målbart HCV-RNA i uke 4 eller 12 får peginterferon-alfa og ribavirin alene i ytterligere 36 uker, total behandlingsvarighet 48 uker.
- Hos alle pasienter med cirrhose, selv med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 eller 12, anbefales peginterferon-alfa og ribavirin alene i ytterligere 36 uker, total behandlingsvarighet 48 uker (se pkt. 5.1).

Figur 1: Behandlingsvarighet for behandlingsnaive pasienter og pasienter med tilbakefall etter tidligere behandling

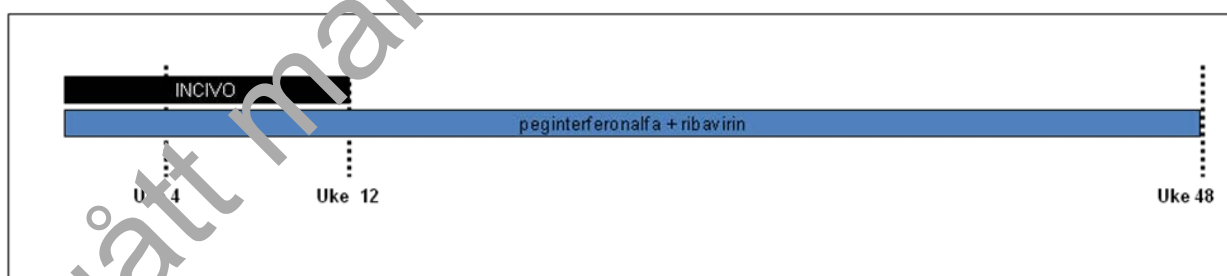


HCV-RNA-nivå bør måles i uke 4 og 12 for å bestemme behandlingsvarighet. I fase 3-studiene ble en sensitiv "real-time" PCR-test med en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml og en deteksjonsgrense på 10-15 IE/ml brukt til å fastslå om HCV-RNA-nivået ikke var målbar (se pkt. 5.1). Målbart HCV-RNA under den nedre grensen for analysekvantifisering bør ikke brukes som en erstatning for "ikke målbar" ved beslutninger vedrørende behandlingsvarighet, da dette kan føre til utilstrekkelig behandlingsvarighet og høyere forekomst av tilbakefall. Se tabell 1 for retningslinjer for seponering av behandling med INCIVO, peginterferon-alfa og ribavirin.

Behandlingsvarighet – voksne med partiell eller null-respons ved tidligere behandling

Behandling med INCIVO skal innledes i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin og gis i 12 uker, etterfulgt av behandling med peginterferon-alfa og ribavirin alene (uten INCIVO), total behandlingsvarighet 48 uker (se figur 2).

Figur 2: Behandlingsvarighet for pasienter med partiell eller null-respons ved tidligere behandling



HCV-RNA-nivå bør måles i uke 4 og 12. Se tabell 1 for retningslinjer for seponering av behandling med INCIVO, peginterferon-alfa og ribavirin.

Alle pasienter

Da det er svært lite sannsynlig at pasienter med utilstrekkelig viral respons vil oppnå vedvarende virologisk respons (SVR), er det anbefalt at pasienter med HCV-RNA > 1000 IE/ml i uke 4 eller uke 12 seponerer behandlingen (se tabell 1).

Tabell 1: Retningslinjer for seponering av behandling med INCIVO, peginterferon-alfa og ribavirin		
Legemidler	HCV-RNA > 1000 IE/ml i behandlingsuke 4^a	HCV-RNA > 1000 IE/ml i behandlingsuke 12^a
INCIVO	Seponere permanent	INCIVO-behandling fullført
Peginterferon-alfa og ribavirin	Seponere permanent	

^a behandling med INCIVO, peginterferon-alfa og ribavirin. Disse retningslinjene behøver ikke være identiske hvis innledende behandling med peginterferon-alfa og ribavirin har blitt brukt før behandlingsstart med INCIVO (se pkt. 5.1).

I fase 3-studiene var det ingen av pasientene med HCV-RNA > 1000 IE/ml i uke 4 eller uke 12 som oppnådde SVR ved fortsatt behandling med peginterferon-alfa og ribavirin. Hos behandlingsnaive pasienter i fase 3-studiene oppnådde 4/16 (25 %) av pasientene SVR, med HCV-RNA nivåer mellom 100 IE/ml og 1000 IE/ml ved uke 4. Hos pasienter med HCV-RNA nivåer mellom 100 IE/ml og 1000 IE/ml ved uke 12, oppnådde 2/8 (25 %) SVR.

Hos tidligere null-respondere bør det vurderes å foreta en ytterligere HCV-RNA test mellom uke 4 og 12. Hvis HCV RNA-konsentrasjonen er > 1000 IE/ml bør INCIVO, peginterferon-alfa og ribavirin seponeres.

Hos pasienter som får totalt 48 ukers behandling bør peginterferon-alfa og ribavirin seponeres hvis HCV-RNA er målbart i uke 24 eller uke 36.

INCIVO skal tas sammen med peginterferon-alfa og ribavirin for å forebygge behandlingssvikt.

For å forebygge behandlingssvikt skal dosen av INCIVO ikke reduseres eller avbrytes.

Hvis INCIVO-behandling seponeres på grunn av bivirkninger eller på grunn av utilstrekkelig virologisk respons, bør INCIVO-behandling ikke gjenopptas.

Se respektive preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin for retningslinjer vedrørende dosejustering, behandlingsavbrudd, seponering og gjenopptatt behandling med disse legemidlene (se pkt. 4.4).

Hvis pasienten glemmer en dose INCIVO som skulle vært tatt for mindre enn 6 timer siden ved administrasjon to ganger daglig, bør pasienten få beskjed om å ta den foreskrevne INCIVO-dosen sammen med mat så snart som mulig. Hvis pasienten blir oppmerksom på en glemt dose som skulle vært tatt for mer enn 6 timer siden, bør pasienten droppe den glemte dosen og gjenoppta vanlig doseringsplan.

Hvis pasienten glemmer en dose INCIVO som skulle vært tatt for mindre enn 4 timer siden ved administrasjon hver 8. time, bør pasienten få beskjed om å ta den foreskrevne INCIVO-dosen sammen med mat så snart som mulig. Hvis pasienten blir oppmerksom på en glemt dose som skulle vært tatt for mer enn 4 timer siden, bør pasienten droppe den glemte dosen og gjenoppta vanlig doseringsplan.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av INCIVO hos HCV-pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} \leq 50$ ml/minutt) (se pkt. 4.4). Hos HCV-negative pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon ble det ikke observert klinisk relevante endringer i telaprevireksponeringen (se pkt. 5.2). Dosejustering er derfor ikke anbefalt for INCIVO hos HCV-pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av INCIVO hos pasienter med hemodialyse.

Se også preparatomtale for ribavirin for pasienter med $\text{CrCl} < 50$ ml/minutt.

Nedsatt leverfunksjon

INCIVO er ikke anbefalt til pasienter med moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C, grad ≥ 7) eller dekompensert leversykdom (ascites, portal hypertensiv blødning, encefalopati og/eller gulsott unntatt Gilberts syndrom, se pkt. 4.4). Dosejustering av INCIVO er ikke nødvendig ved bruk hos hepatitt C-pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, grad 5-6).

Se også preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin som er kontraindisert ved Child-Pugh grad ≥ 6 .

Koinfeksjon med HCV/humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1)

Pasienter koinfisert med HCV/HIV-1 bør behandles på samme måte som HCV-monoinfiserte pasienter. Det må tas særlig hensyn til legemiddelinteraksjoner, se pkt. 4.4 og 4.5. Pasienter som står på et efavirenzbasert regime må få INCIVO 1125 mg hver 8. time. For resultater oppnådd hos pasienter med koinfeksjon med HIV, se pkt. 5.1.

Levertransplanterte pasienter uten cirrhose

Behandling med INCIVO skal innledes i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin og gis i 12 uker; deretter gis peginterferon-alfa og ribavirin alene i ytterligere 36 uker, total behandlingsvarighet 48 uker. Dosejustering av INCIVO er ikke nødvendig hos stabile levertransplanterte pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). En lavere ribavirindose (600 mg/døgn) anbefales ved oppstart av INCIVO-behandling (se pkt. 5.1). Ved oppstart og seponering av INCIVO-behandling må dosen av tacrolimus eller ciklosporin A som brukes samtidig, justeres betydelig (se pkt. 4.4 og 4.5, Immunsuppressiva).

Eldre

Det er begrensede kliniske data på bruk av INCIVO hos HCV-pasienter ≥ 65 år.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Pasientene bør få beskjed om å svelge tablettenes hele (f.eks. skal pasientene ikke tygge, dele eller løse opp tablettenes).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av virkestoffer med clearance som i høy grad er avhengig av CYP3A og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Disse virkestoffer omfatter alfuzosin, amiodaron, bepridil, kinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, ergotderivate (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil eller tadalafil (kun når det brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon), kvetiapin og oral midazolam eller triazolam (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av klasse Ia eller III antiarytmika, unntatt intravenøs lidokain (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av INCIVO og virkestoffer som i stor grad induserer CYP3A, f.eks. rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital og dermed kan medføre lavere eksponering og tap av effekt av INCIVO.

Se preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin for liste med deres kontraindikasjoner da INCIVO skal brukes i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig utslett

Alvorlige, potensielt livstruende og fatale hudreaksjoner er rapportert med INCIVO kombinasjonsbehandling. Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), inkludert fatalt utfall, er observert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Fatale tilfeller er rapportert hos pasienter med progressivt utslett og systemiske symptomer som fortsatte å få INCIVO kombinasjonsbehandling etter at en alvorlig hudreaksjon var påvist.

I placebokontrollerte fase 2- og 3-studier ble alvorlig utslett (hovedsakelig eksematøst, kløende og som omfattet mer enn 50 % av kroppsoverflaten) rapportert hos 4,8 % av pasientene som fikk INCIVO kombinasjonsbehandling sammenlignet med 0,4 % av de som fikk peginterferon-alfa og ribavirin. Tilgjengelige data indikerer at peginterferon-alfa, og muligens også ribavirin, kan bidra til frekvens og alvorlighetsgrad av utslett forbundet med INCIVO kombinasjonsbehandling.

5,8 % av pasientene seponerte INCIVO alene på grunn av utslett og 2,6 % av pasientene seponerte INCIVO kombinasjonsbehandling på grunn av utslett, sammenlignet med ingen av dem som fikk peginterferon-alfa og ribavirin.

I placebokontrollerte fase 2- og 3-studier fikk 0,4 % av pasientene mistenkt legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Basert på klinisk erfaring med INCIVO fikk mindre enn 0,1 % av pasientene **Stevens-Johnsons syndrom (SJS)**. Alle disse reaksjonene opphørte ved seponering av behandlingen.

DRESS opptrer som et utslett med eosinofili forbundet med ett eller flere av følgende trekk: feber, lymfadenopati, ansiktsødem og indre organpåvirkning (lever, nyrer, lunger). Det kan oppstå når som helst etter behandlingsstart, selv om de fleste tilfellene oppsto mellom seks og ti uker etter behandlingsstart med INCIVO.

Forskrivere skal sørge for at pasientene er godt informert om risikoen for alvorlige utslett, og om å kontakte forskrivende lege omgående hvis de får et nytt utslett eller forverring av et eksisterende utslett. Alle utslett bør kontrolleres for progresjon og helt til utslettet har forsvunnet. Det kan ta flere uker før utslettet forsvinner. Andre legemidler assosiert med alvorlige kutane reaksjoner bør brukes med forsiktighet ved administrasjon av INCIVO kombinasjonsbehandling for å unngå mulig forvirring relatert til hvilket legemiddel som er skyld i en alvorlig hudreaksjon. Ved en alvorlig hudreaksjon bør det vurderes å seponere de andre legemidlene som er assosiert med alvorlige hudreaksjoner.

For ytterligere informasjon om lette til moderate utslett, se pkt. 4.8.

Anbefalingene for overvåking av kutane reaksjoner og for seponering av INCIVO, ribavirin og peginterferon-alfa er oppsummert i tabellen under:

Omfang og kjennetegn ved kutane reaksjoner	Anbefalinger for overvåking av kutane reaksjoner og for seponering av INCIVO, ribavirin og peginterferon-alfa ved alvorlig utslett
Let utslett: lokalt hudutbrudd og/eller hudutbrudd med begrenset utbredelse (inntil flere isolerte steder på kroppen)	Overvåk for progresjon eller systemiske symptomer til utslettet har forsvunnet.

Moderat utslett: Diffust utslett ≤ 50 % av kroppsoverflaten	Overvåk for progresjon eller systemiske symptomer til utslettet har forsvunnet. Vurder konsultasjon med spesialist innen dermatologi. Ved moderat utslett som forverres bør permanent seponering av INCIVO vurderes. Hvis utslettet ikke bedres innen 7 dager etter seponering av INCIVO, bør ribavirin avbrytes. Tidligere avbrudd av ribavirin kan være nødvendig hvis utslettet forverres til tross for seponering av telaprevir. Peginterferon-alfa kan fortsettes hvis ikke avbrudd er medisinsk indisert. Ved moderat utslett som forverres til alvorlig (≥ 50 % av kroppsoverflaten) skal INCIVO seponeres permanent (se nedenfor).
Alvorlig utslett: Omfang av utslett > 50 % av kroppsoverflaten eller forbundet med vesikler, bulla, ulcerasjon utenom SJS	Seponer omgående INCIVO permanent. Konsultasjon med spesialist innen dermatologi er anbefalt. Overvåk for progresjon eller systemiske symptomer til utslettet har forsvunnet. Peginterferon-alfa og ribavirin kan fortsettes. Hvis bedring ikke ses innen 7 dager etter seponering av INCIVO, bør sekvensiell eller samtidig avbrudd eller seponering av ribavirin og/eller peginterferon-alfa vurderes. Hvis medisinsk indisert kan tidligere avbrudd eller seponering av peginterferon-alfa og ribavirin være nødvendig.
Alvorlige hudreaksjoner, inkludert utslett med systemiske symptomer, progressivt alvorlig utslett, mistanke om eller diagnostisert generalisert bulløst utslett, DRESS, SJS/TEN, akutt generalisert eksantematøs pustulose, erythema multiforme	Permanent og omgående seponering av INCIVO, peginterferon-alfa og ribavirin. Konsulter med spesialist innen dermatologi.

Ved seponering som følge av en hudreaksjon, skal behandling med INCIVO ikke gjenopptas. Se også preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin vedrørende alvorlige hudreaksjoner forbundet med disse legemidlene.

Anemi

I placebokontrollerte fase 2- og 3-studier var samlet forekomst og alvorlighetsgrad av anemi høyere med INCIVO kombinasjonsbehandling enn med peginterferon-alfa og ribavirin alene. Hemoglobinverdier < 10 g/dl ble observert hos 34 % av pasientene som fikk INCIVO kombinasjonsbehandling og hos 14 % av pasientene som fikk peginterferon-alfa og ribavirin. Hemoglobinverdier $< 8,5$ g/dl ble observert hos 8 % med INCIVO kombinasjonsbehandling sammenlignet med 2 % av pasientene som fikk peginterferon-alfa og ribavirin. Hemoglobinnivået falt de første 4 behandlingsukene, med laveste verdi på slutten av INCIVO-doseringen. Hemoglobinverdien ble gradvis bedre etter fullført INCIVO-dosering.

Hemoglobin bør måles regelmessig før og under INCIVO kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.4, Laboratorieprøver).

Ribavirin dosereduksjon er foretrukket strategi for håndtering av behandlingsrelatert anemi. Se preparatomtale for ribavirin for informasjon vedrørende dosereduksjon og/eller seponering av ribavirin. Hvis ribavirin seponeres permanent for behandling av anemi, skal INCIVO også seponeres permanent. Hvis INCIVO seponeres på grunn av anemi, kan pasienten fortsette med behandling med

peginterferon-alfa og ribavirin. Behandling med ribavirin kan gjenopptas i samsvar med retningslinjene for dosejustering av ribavirin. INCIVO-dosen skal ikke reduseres, og behandling med INCIVO skal ikke gjenopptas etter seponering.

Graviditet og prevensjonsbehov

Da INCIVO skal brukes i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin, gjelder kontraindikasjonene og advarslene for disse legemidlene også ved kombinasjonsbehandling.

Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist hos alle dyrearter som er eksponert for ribavirin, så det må utvises ekstrem forsiktighet slik at graviditet unngås hos kvinnelige pasienter og kvinnelige partnere til mannlige pasienter.

Kvinnelige pasienter i fertil alder og deres mannlige partnere samt mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere skal bruke 2 sikre prevensjonsmetoder under behandling med INCIVO og etterpå som anbefalt i preparatomtale for ribavirin, og som beskrevet nedenfor.

Hormonelle antikonseptiva kan fortsettes men er ikke nødvendigvis pålitelige ved behandling med INCIVO og i inntil to måneder etter seponering av INCIVO (se pkt. 4.5). I denne perioden bør kvinnelige pasienter i fertil alder bruke to sikre ikke-hormonelle prevensjonsmetoder. To måneder etter fullført behandling med INCIVO er hormonelle antikonseptiva igjen egnet som én av de to påkrevde effektive prevensjonsmetodene.

For ytterligere informasjon, se pkt. 4.5 og 4.6.

Hjerte og kar

Resultater fra en studie med friske forsøkspersoner viste en liten effekt av telaprevir på QTcF-tiden ved en dose på 1875 mg hver 8. time, med en placebojustert, maksimal, gjennomsnittlig økning på 8,0 msek (90 % CI: 5,1-10,9) (se pkt. 5.1). Eksponering ved denne dosen var sammenlignbar med eksponeringen hos HCV-infiserte pasienter som fikk en dose på 750 mg INCIVO hver 8. time pluss peginterferon-alfa og ribavirin. Mulig klinisk signifikans av disse funnene er usikker.

INCIVO bør brukes med forsiktighet sammen med klasse Ic antiarytmika som propafenon og flekainid, inkludert hensiktsmessig klinisk overvåkning og EKG-overvåkning.

Forsiktighet anbefales ved forskrivning av INCIVO samtidig med legemidler som induserer QT-forlengelse og er CYP3A-substrater, som erytromycin, klaritromycin, telitromycin, posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, salmeterol (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av INCIVO og domperidon bør unngås (se pkt. 4.5). INCIVO kan øke konsentrasjonen av samtidig gitte legemidler, og dette kan medføre økt risiko for de relaterte hjertebivirkningene. Hvis samtidig bruk av slike legemidler og INCIVO anses strengt nødvendig, anbefales klinisk overvåkning, inkludert EKG-vurdering. Se også pkt. 4.3 for legemidler som er kontraindiserte sammen med INCIVO.

Bruk av INCIVO bør unngås hos pasienter med medfødt QT-forlengelse eller familiebakgrunn med medfødt QT-forlengelse eller plutselig dødsfall. Hvis behandling med INCIVO hos slike pasienter anses strengt nødvendig, bør pasienten overvåkes nøye, inkludert EKG-vurdering.

Bruk INCIVO med forsiktighet hos pasienter med:

- anamnese med ervervet QT-forlengelse
- klinisk relevant bradykardi (vedvarende puls < 50 slag i minuttet)
- anamnese med hjertesvikt med redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon
- behov for legemidler som forlenger QT-tiden, men hvor metabolismen ikke er hovedsakelig CYP3A4-avhengig (f.eks. metadon, se pkt. 4.5).

Slike pasienter bør overvåkes nøye, inkludert EKG-undersøkelse.

Elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi) bør overvåkes og ved behov korrigeres, før oppstart og under behandling med INCIVO.

Bruk hos pasienter med alvorlig leversykdom

Hypoalbuminemi og lavt trombocytall har blitt identifisert som en indikator for alvorlige komplikasjoner ved leversykdom samt for interferonbasert behandling (f.eks. leverdekompensasjon, alvorlige bakterieinfeksjoner). Videre er det sett høy forekomst av anemi ved bruk av INCIVO sammen med peginterferon og ribavirin hos pasienter med disse faktorene. INCIVO i kombinasjon med peginterferon og ribavirin er ikke anbefalt hos pasienter med trombocytter $< 90\ 000/\text{mm}^3$ og/eller albumin $< 3,3\ \text{g/dl}$. Når INCIVO brukes hos pasienter med alvorlig leversykdom anbefales svært tett overvåkning og tidlig behandling av bivirkninger.

Laboratorieprøver

HCV-RNA-nivå bør måles i uke 4 og 12 og når klinisk indisert (se også retningslinjer for seponering av INCIVO, pkt. 4.2).

Følgende laboratorieundersøkelser (full blodtelling med differensialtelling av leukocytter, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonsprøver, TSH, urinsyre) skal gjennomføres hos alle pasienter før oppstart av INCIVO kombinasjonsbehandling.

Dette er anbefalte baselineverdier for oppstart av INCIVO kombinasjonsbehandling.

- Hemoglobin: $\geq 12\ \text{g/dl}$ (kvinner), $\geq 13\ \text{g/dl}$ (menn)
- Trombocytter $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$
- Absolutt nøytrofiltall $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Adekvat kontrollert tyreoidafunksjon (TSH)
- Beregnet kreatininclearance $\geq 50\ \text{ml/minutt}$
- Kalium $\geq 3,5\ \text{mmol/l}$
- Albumin $> 3,3\ \text{g/dl}$

Hematologiundersøkelser (inkludert differensialtelling av leukocytter) er anbefalt i uke 2, 4, 8 og 12 og når det er klinisk relevant.

Klinisk kjemiske undersøkelser (elektrolytter, serumkreatinin, urinsyre, leverenzymmer, bilirubin, TSH) er anbefalt like hyppig som hematologiprøver og når klinisk indisert (se pkt. 4.8).

Se preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin, inkludert krav til graviditetstest (se pkt. 4.6).

Bruk av INCIVO i kombinasjon med peginterferon-alfa-2b

Alle fase 3-studiene ble gjennomført med peginterferon-alfa-2a i kombinasjon med INCIVO og ribavirin. Det foreligger ingen data på bruk av INCIVO i kombinasjon med peginterferon-alfa-2b hos tidligere behandlede pasienter og begrensede data fra behandlingsnaive pasienter. I en åpen studie hadde naive pasienter behandlet med enten peginterferon-alfa-2a/ribavirin ($n = 80$) eller peginterferon-alfa-2b/ribavirin ($n = 81$) i kombinasjon med INCIVO, sammenlignbare SVR-grader. Pasienter behandlet med peginterferon-alfa-2b fikk imidlertid hyppigere virusgjennombrudd og oppnådde sjeldnere kriteriene for forkortet total behandlingsvarighet (se pkt. 5.1).

Generelt

INCIVO skal ikke gis som monoterapi og skal kun forskrives i kombinasjon med både peginterferon-alfa og ribavirin. Preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin skal derfor sjekkes før oppstart av behandling med INCIVO.

Det foreligger ingen kliniske data for ny behandling hos pasienter som har hatt behandlingssvikt ved en kur med HCV NS3-4A-proteasehemmerbasert behandling (se pkt. 5.1).

Utilstrekkelig virologisk respons

Hos pasienter med utilstrekkelig viral respons bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.2 og 4.4, Laboratorieprøver).

Bruk av INCIVO ved behandling av andre HCV-genotyper

Det er ikke tilstrekkelige kliniske data til å støtte behandling av pasienter med andre HCV-genotyper enn genotype 1. Bruk av INCIVO hos pasienter som ikke har genotype-1 HCV er derfor ikke anbefalt.

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/minutt}$) eller hos pasienter i hemodialyse. Se pkt. 4.4, Laboratorieprøver.

Se også preparatomtalen for ribavirin for pasienter med $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/minutt}$ (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

INCIVO er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C, grad ≥ 10) eller dekompensert leversykdom (ascites, portal hypertensiv blødning, encefalopati og/eller gulsott unntatt Gilberts syndrom) og er ikke anbefalt hos disse populasjonene.

INCIVO er ikke undersøkt hos HCV-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B, grad 7-9). Hos HCV-negative pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ble det observert redusert telaprevireksponering. Riktig INCIVO-dose hos hepatitt C-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått. INCIVO er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Se preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin som skal gis sammen med INCIVO.

Organtransplanterte pasienter

INCIVO i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin ble evaluert hos 74 HCV-1-infiserte pasienter uten cirrhose som enten fikk tacrolimus eller ciklosporin A etter levertransplantasjon. Ved oppstart av INCIVO-behandling må dosen av tacrolimus eller ciklosporin A som brukes samtidig, reduseres betydelig, inkludert en forlengelse av doseringsintervallet for tacrolimus, for å opprettholde terapeutisk plasmakonsentrasjon av immunsuppressivum. Ved fullført INCIVO-behandling må dosen av tacrolimus eller ciklosporin A økes, og doseringsintervallet for tacrolimus reduseres. Noen pasienter kan trenge høyere dose av tacrolimus eller ciklosporin A enn ved behandlingsstart. Disse endringene skal baseres på hyppig overvåking av plasmakonsentrasjonen av tacrolimus eller ciklosporin A under INCIVO-behandling. For informasjon om bruk av INCIVO i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin hos behandlingsnaive og tidligere behandlede HCV-1-infiserte pasienter som fikk levertransplantat og slo på et stabilt regime av tacrolimus eller ciklosporin A immunsuppressivum, se pkt. 4.2, 4.3, immunsuppressiva, 4.8 og 5.1.

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende behandling av pasienter før eller under levertransplantasjon eller etter transplantasjon med INCIVO i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin.

Koinfeksjon med HCV/HIV

Interaksjoner mellom telaprevir og HIV-antiretrovirale legemidler forekommer hyppig, og anbefalingene i tabell 2, pkt. 4.5 skal følges nøye.

Blant HIV-regimer som kan brukes (ikke begrenset til de nedenfor), skal det tas hensyn til følgende:

Atazanavir/ritonavir: denne kombinasjonen er forbundet med høy forekomst av hyperbilirubinemi/gulsott. I studie HPC3008 (se pkt. 4.8 og 5.1) ble forbigående grad 3 ($2,5 \text{ til} \leq 5 \times \text{ULN}$) og grad 4 ($> 5 \times \text{ULN}$) bilirubinøkning sett under behandling med INCIVO hos henholdsvis 39 % og 22 % av de 59 pasientene som fikk atazanavir/ritonavir.

Efavirenz: med denne kombinasjonen må telaprevirdosen økes til 1125 mg tre ganger daglig (hver 8. time).

Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B virus)

Det foreligger ingen data på bruk av INCIVO hos pasienter med HCV/HBV-koinfeksjon.

Pediatrisk populasjon

INCIVO er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom under 18 år, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Tyreoideasykdom

Økning av tyreoideastimulerende hormon (TSH) kan forekomme ved INCIVO kombinasjonsbehandling, noe som kan indikere forverring eller tilbakefall av preeksisterende eller tidligere hypotyreose, eller inntredelse av hypotyreose (se pkt. 4.8). TSH-nivåene bør måles før og under behandlingsforløpet med INCIVO kombinasjonsbehandling og behandles klinisk hensiktsmessig, inkludert mulig justering av tyreoidahormonbehandling hos pasienter med preeksisterende hypotyreose (se pkt. 4.4, Laboratorieprøver).

Interaksjoner med legemidler

Telaprevir er en kraftig hemmer av det viktige legemiddelmetaboliserende enzymet CYP3A4. Økt systemisk eksponering forventes dersom telaprevir kombineres med legemidler som i stor grad metaboliseres av dette enzymet. Se pkt. 4.3 for en liste over legemidler som er kontraindisert sammen med INCIVO som følge av potensielt livstruende bivirkninger eller mulig tap av terapeutisk effekt av INCIVO. Se pkt. 4.5 for klarlagte og andre potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i INCIVO

Dette legemidlet inneholder 2,3 mg natrium per tablett, som må tas i betraktning hos pasienter som er på en natriumfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Telaprevir metaboliseres delvis i lever av CYP3A og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). Andre enzymer er også involvert i metabolismen (se pkt. 5.2). Samtidig bruk av INCIVO og legemidler som inducerer CYP3A og/eller P-gp kan redusere telaprevir plasma-konsentrasjon betydelig. Samtidig bruk av INCIVO og legemidler som hemmer CYP3A og/eller P-gp kan øke telaprevirs plasmakonsentrasjon.

INCIVO er en kraftig, tidsavhengig hemmer av CYP3A4 og hemmer også P-gp betydelig. Tidsavhengigheten indikerer at hemming av CYP3A4 kan være kraftigere de første 2 behandlingsukene. Etter avsluttet behandling kan det gå ca. én uke før hemmingen forsvinner helt. Bruk av INCIVO kan øke systemisk eksponering for legemidler som er CYP3A- eller P-gp-substrater, hvilket kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Basert på resultatene fra kliniske legemiddelinteraksjonsstudier (f.eks. escitalopram, zolpidem, etinyløstradiol), kan induksjon av metabolismeenzymer forårsaket av telaprevir ikke utelukkes.

Telaprevir hemmer organisk aniontransportpolypeptider (OATPs), OATP1B1 og OATP2B1. Samtidig bruk av INCIVO og legemidler som transporteres av disse, som fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, rosestatin og repaglinid, bør foretas med forsiktighet (se tabell 2). Simvastatin er kontraindisert på grunn av den forventede, betydelige økningen i eksponering forårsaket av flere mekanismer.

Basert på *in vitro*-studier kan telaprevir potensielt øke plasmakonsentrasjonene av legemidler hvor utskillelsen avhenger av multilegemiddel- og toksinutdrivende transportører (MATE-1 og MATE2-K) (se tabell 2).

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk (se pkt. 4.3)

INCIVO skal ikke gis samtidig med virkestoffer med clearance som i høy grad er avhengig av CYP3A og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, som hjertearytmi (dvs. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin), perifer vasospasme eller iskemi (dvs. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), myopati, inkludert rabdomyolyse (dvs. lovastatin, simvastatin, atorvastatin), forlenget eller økt sedasjon eller

respirasjonshemming (dvs. kvetiapin, oral midazolam eller triazolam) og hypotensjon eller hjertearytmi (dvs. alfuzosin og sildenafil ved pulmonal arteriell hypertensjon).

INCIVO skal ikke gis samtidig med klasse Ia eller III antiarytmika, unntatt intravenøs lidokain.

INCIVO bør brukes med forsiktighet sammen med klasse Ic antiarytmika som propafenon og flekainid, inkludert hensiktsmessig klinisk overvåkning og EKG-overvåkning (se pkt. 4.4).

Rifampicin

Rifampicin reduserer telaprevirs plasma-AUC med ca. 92 %. INCIVO skal derfor ikke gis samtidig med rifampicin.

Johannesurt (Hypericum perforatum)

Telaprevirs plasmakonsentrasjon kan reduseres ved samtidig bruk av naturlegemidlet johannesurt (*Hypericum perforatum*). Naturlegemidler inneholdende johannesurt skal derfor ikke kombineres med INCIVO.

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Samtidig administrasjon av induktorer kan føre til lavere eksponering for telaprevir med risiko for mindre effekt. Potente CYP3A-induktorer som karbamazepin, fenytoin og fenobarbital er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Milde og moderate CYP3A-induktorer

Milde og moderate CYP3A-induktorer bør unngås, spesielt hos pasienter som er tidligere non-respondere (partielle respondere eller null-respondere overfor peginterferon-alfa/ribavirin), med mindre det er gitt spesifikke doseanbefalinger (se tabell 2).

Andre kombinasjoner

Tabell 2 gir doseringsanbefalinger basert på legemiddelinteraksjoner med INCIVO. Disse anbefalingene er basert på legemiddelinteraksjonsstudier (merket med *) eller antatte interaksjoner som følge av forventet interaksjonsgrad og fare for alvorlige bivirkninger eller tap av effekt. De fleste legemiddelinteraksjonsstudiene er gjennomført med en telaprevirdose på 750 mg hver 8. time. Gitt at regimet med 1125 mg gir samme døgn dose med tilsvarende legemiddeleksponering av telaprevir, forventes de relative legemiddelinteraksjonene å være tilsvarende.

For hver farmakokinetikkparameter er pilens retning (↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring) basert på om 90 % konfidensintervall for det geometriske gjennomsnittsforskjellforholdet er innenfor (↔), under (↓) eller over (↑) 50-115 % variasjonsbredde.

Tabell 2: INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER SAMMEN MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemidler etter terapeutisk område	Effekt på konsentrasjon av INCIVO eller samtidig legemiddel og mulig mekanisme	Klinisk kommentar
ANALGETIKA		
alfentanil fentanyl	↑ alfentanil ↑ fentanyl	Nøye overvåkning av terapeutiske effekter og bivirkninger (inkludert respirasjonshemming) er anbefalt når telaprevir gis samtidig med alfentanil eller fentanyl, inkludert orale, bukkale og nasale fentanylformuleringer samt transdermale eller transmukosale former med forlenget frisetting av fentanyl, spesielt ved behandlingsstart. Dosejustering av fentanyl eller alfentanil kan være nødvendig. De mest uttalte effektene forventes med orale, nasale og bukkale/sublinguale fentanylformuleringer.
ANTIARYTMIKA		
lidokain (intravenøs)	↑ lidokain CYP3A-hemming	For å unngå et kreves og klinisk overvåkning er anbefalt når intravenøs lidokain brukes til behandling av akutt ventrikulær arytmi.
digoksin*	↑ digoksin AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{maks} 1,50 (1,36-1,65) påvirkning av P-gp-transport i tarm	Laveste digoksindose bør forskrives ved oppstart. Serumkonsentrasjon av digoksin bør måles og brukes til titrering av digoksindose for å oppnå ønsket klinisk effekt.
ANTIBAKTERIELLE MIDLER		
klaritromycin erytromycin telitromycin troleandomycin	↑ telaprevir ↑ antibakterielle midler CYP3A-hemming	Forsiktighet kreves og klinisk overvåkning er anbefalt ved samtidig bruk av INCIVO. QT-forlengelse og Torsade de Pointes er rapportert med klaritromycin og erytromycin. QT-forlengelse er rapportert med telitromycin (se pkt. 4.4).
ANTIKOAGULANTIA		
warfarin	↑ eller ↓ warfarin modulering av metabolismeenzymer	Det er anbefalt at internasjonal normalisert ratio (INR) måles når warfarin brukes samtidig med telaprevir.
dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprevir påvirkning av P-gp-transport i tarm	Forsiktighet kreves og laboratorieprøver og klinisk overvåkning er anbefalt.

ANTIEPILEPTIKA		
karbamazepin*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepin AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) CYP3A-induksjon forårsaket av karbamazepin og CYP3A-hemming forårsaket av telaprevir	Samtidig administrasjon av karbamazepin er kontraindisert.
fenytoin*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenytoin AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) CYP3A-induksjon forårsaket av fenytoin og CYP3A-hemming forårsaket av telaprevir	Samtidig administrasjon av fenytoin er kontraindisert.
fenobarbital	↓ telaprevir ↑ eller ↓ fenobarbital CYP3A-induksjon forårsaket av fenobarbital og CYP3A-hemming forårsaket av telaprevir	Samtidig administrasjon av fenobarbital er kontraindisert.
ANTIDEPRESSIVA		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,56-0,76) C _{max} 0,76 (0,65-0,86) C _{min} 0,55 (0,42-0,64) ukjent mekanisme	Klinisk relevans ukjent. Det kan være nødvendig med doseøkning i kombinasjon med telaprevir.
trazodon	↑ trazodon CYP3A-hemming	Samtidig bruk kan medføre bivirkninger som kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope. Hvis trazodon brukes sammen med telaprevir, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet og en lavere dose av trazodon bør vurderes.
ANTIDIABETIKA		
metformin	↑ metformin hemming av MATE-1 og MATE2-K	Nøye overvåkning av effekt og sikkerhet av metformin er anbefalt når INCIVO startes eller stoppes hos pasienter som mottar metformin. Det kan være nødvendig å justere dosen med metformin.
ANTIEMETIKA		
domperidon	↑ domperidon CYP3A-hemming	Samtidig bruk av domperidon og INCIVO bør unngås (se pkt. 4.4).

ANTIMYKOTIKA		
ketokonazol* itrakonazol posakonazol vorikonazol	↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{maks} 1,75 (1,51-2,03) ↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{maks} 1,23 (1,14-1,33) ↑ telaprevir (med ketokonazol 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{maks} 1,24 (1,10-1,41) ↑ itraconazol ↑ posakonazol ↑ eller ↓ vorikonazol CYP3A-hemming. Da flere enzymer er involvert i vorikonazols metabolisme, er det vanskelig å forutsi interaksjonen med telaprevir.	Ved behov for samtidig bruk er høye doser av itraconazol (> 200 mg/døgn) eller ketokonazol (> 200 mg/døgn) ikke anbefalt. Forsiktighet kreves og klinisk overvåkning er anbefalt for itraconazol, posakonazol og vorikonazol. QT-forlengelse og Torsade de Pointes er rapportert med vorikonazol og posakonazol. QT-forlengelse er rapportert med ketokonazol (se pkt. 4.4). Vorikonazol bør ikke gis til pasienter som får telaprevir med mindre en vurdering av nytte/risikoforholdet tilsier slik bruk.
GIKTMIDLER		
kolkisin	↑ kolkisin CYP3A-hemming	Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør ikke få kolkisin sammen med INCIVO, på grunn av faren for kolkisinbivirkninger. Hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon er et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefalt, eller bare en begrenset kolkisinbehandlingsskur med redusert kolkisindose bør brukes.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
rifabutin	↓ telaprevir rifabutin CYP3A-induksjon forårsaket av rifabutin, CYP3A-hemming forårsaket av telaprevir	Telaprevir kan være mindre effektivt på grunn av redusert konsentrasjon. Samtidig bruk av rifabutin og telaprevir er ikke anbefalt.
rifampicin*	↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{maks} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicin CYP3A-induksjon forårsaket av rifampicin, CYP3A-hemming forårsaket av telaprevir	Samtidig bruk av rifampicin og telaprevir er kontraindisert.
ANTIPSYKOTIKA		
kvetiapin	På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av telaprevir, forventes økt konsentrasjon av kvetiapin.	Samtidig bruk av INCIVO og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan medføre koma.
BENZODIAZEPINER		
alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C_{maks} 0,97 (0,92-1,03)	Klinisk relevans ukjent.

parenteral midazolam*	↑ midazolam (intravenøs) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{maks} 1,02 (0,80-1,31)	Samtidig bruk bør foretas ved betingelser som sikrer klinisk overvåkning og relevant medisinsk behandling ved eventuell respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosereduksjon av parenteral midazolam bør vurderes, spesielt hvis det er gitt mer enn en enkeltdose av midazolam. Samtidig bruk av oral midazolam eller triazolam og telaprevir er kontraindisert.
oral midazolam*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{maks} 2,86 (2,52-3,25)	
oral triazolam	↑ triazolam CYP3A-hemming	
zolpidem (ikke benzodiazepin-sedativum)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{maks} 0,58 (0,52-0,66) ukjent mekanisme	Klinisk relevans ukjent. Økt dose av zolpidem kan være nødvendig for å opprettholde effekt.
KALSIUMANTAGONISTER		
amlodipin*	↑ amlodipin AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{maks} 1,27 (1,21-1,33) CYP3A-hemming	Forsiktighet bør utvises og dosereduksjon av amlodipin bør vurderes. Klinisk overvåkning er anbefalt.
diltiazem felodipin nikardipin nifedipin nisoldipin verapamil	↑ kalsiumantagonister CYP3A-hemming og/eller påvirkning av P-gp-transport i tarm	Forsiktighet kreves og klinisk overvåkning av pasienter er anbefalt.
CCR5-ANTAGONISTER		
maraviroc*	↑ maraviroc AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,1 (8,73-11,85) Det er lite sannsynlig at telaprevir konsentrasjonen påvirkes ved samtidig bruk av maraviroc basert på historiske data og telaprevirs eliminasjonsvei).	Maraviroc 150 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av telaprevir.
KORTIKOSTEROIDER		
systemisk deksametason	↓ telaprevir CYP3A-induksjon	Samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av telaprevir. Denne kombinasjonen bør derfor brukes med forsiktighet eller alternativer bør vurderes.
inhalert/nasal flutikason budesonid	↑ flutikason ↑ budesonid CYP3A-hemming	Samtidig bruk av flutikason eller budesonid og telaprevir er ikke anbefalt med mindre mulig nytte for pasienten oppveier risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir CYP3A-induksjon forårsaket av bosentan, hemming av CYP3A og organiske aniontransportpolypeptider (OATPs) forårsaket av telaprevir	Forsiktighet kreves og klinisk overvåkning er anbefalt.

HIV-ANTIVIRALE MIDLER: HIV-PROTEASEHEMMERE (PIs)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{maks} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{maks} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) CYP3A-hemming forårsaket av telaprevir	Hyperbilirubinemi forekommer hyppig med denne kombinasjonen. Klinisk overvåkning og laboratorieprøver med tanke på hyperbilirubinemi er anbefalt (se pkt. 4.4 og 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{maks} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{maks} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) ukjent mekanisme	Det er ikke anbefalt å gi darunavir/ritonavir samtidig med telaprevir (se pkt. 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{maks} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{maks} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) ukjent mekanisme	Det er ikke anbefalt å gi fosamprenavir/ritonavir samtidig med telaprevir (se pkt. 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{maks} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,55) ↔ lopinavir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{maks} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,17 (0,96-1,36) ukjent mekanisme	Det er ikke anbefalt å gi lopinavir/ritonavir samtidig med telaprevir (se pkt. 4.4).
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: REVERSTRANSKRIFTASEHEMMERE		
efavirenz*	↓ telaprevir 1125 mg hver 8. time (i forhold til 750 mg hver 8. time) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{maks} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1125 mg hver 8. time) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{maks} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) CYP3A-induksjon forårsaket av efavirenz	Ved samtidig bruk bør det brukes telaprevir 1125 mg hver 8. time (se pkt. 4.4).
tenofovirdisoproksilfumarat*	↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{maks} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{maks} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) påvirkning av P-gp-transport i tarm	Økt klinisk overvåkning og laboratorieovervåkning kreves (se pkt. 4.4).

abakavir zidovudin	Ikke undersøkt.	En effekt av telaprevir på UDP-glukuronyltransferaser kan ikke utelukkes og kan påvirke plasmakonsentrasjonene av abakavir og zidovudin.
etravirin*	↓ telaprevir 750 mg hver 8. time AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{maks} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirin (+ TVR 750 mg hver 8. time) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{maks} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Ved samtidig administrasjon er det ikke behov for dosejusteringer.
rilpivirin*	↓ telaprevir 750 mg hver 8. time AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{maks} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirin (+ TVR 750 mg hver 8. time) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{maks} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Ved samtidig administrasjon er det ikke behov for dosejusteringer.
INTEGRASEHEMMERE		
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 (0,97-1,52) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Ved samtidig administrasjon er det ikke behov for dosejusteringer.
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
atorvastatin*	↑ atorvastatin AUC 7,83 (6,32-9,07) C _{maks} 10,6 (8,74-12,85) Hemming av CYP3A og OATPs forårsaket av telaprevir	Samtidig bruk av atorvastatin og telaprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statin Hemming av CYP3A og OATPs forårsaket av telaprevir	Forsiktighet kreves og klinisk overvåkning er anbefalt. Se pkt. 4.3 for HMG-CoA-reduktasehemmere som er kontraindiserte sammen med INCIVO.
HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA/ØSTROGEN		
etinyloestradiol* noretindron*	↓ etinyloestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{maks} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindron AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{maks} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) ukjent mekanisme	Ekstra, ikke-hormonell prevensjon bør brukes hvis hormonelle antikonseptiva gis samtidig med telaprevir. Pasienter som bruker østrogener som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel. Se punkt 4.4 og 4.6.

IMMUNSUPPRESSIVA		
ciklosporin* tacrolimus* sirolimus	↑ ciklosporin AUC 4,64 (3,90-5,51) C_{maks} 1,32 (1,08-1,60) ↑ tacrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4)** C_{maks} 9,35 (6,73-13,0)** ↑ sirolimus ↑ telaprevir **kalkulert basert på data oppnådd med en redusert dose CYP3A-hemming, hemming av transportproteiner	Betydelige dosereduksjoner av immunsuppressiva med eller uten forlengelse av doseringsintervall vil være nødvendig. Tett overvåkning av blodnivå av immunsuppressiva, nyrefunksjon og bivirkninger relatert til immunsuppressiva er anbefalt ved samtidig bruk av telaprevir. Tacrolimus kan forlenge QT-tiden (se pkt. 4.4).
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
salmeterol	↑ salmeterol CYP3A-hemming	Samtidig bruk av salmeterol og telaprevir er ikke anbefalt. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi (se pkt. 4.4).
INSULINSEKRESJONSSTIMULERENDE MIDLER		
repaglinid	↑ repaglinid hemming av OATPs forårsaket av telaprevir	Forsiktighet kreves og klinisk overvåkning er anbefalt.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
metadon*	↓ R-metadon AUC 0,71 (0,56-0,76) C_{maks} 0,71 (0,63-0,76) C_{min} 0,66 (0,44-0,75) Ingen effekt på ubundet R-metadonkonsentrasjon. Fortrengning av metadon fra plasmaproteiner.	Det er ikke nødvendig å justere metadondosen ved oppstart av samtidig telaprevir. Klinisk overvåkning er imidlertid anbefalt da metadondosen ved vedlikeholdsbehandling kan måtte justeres hos enkelte pasienter. QT-forlengelse og Torsade de Pointes er rapportert med metadon (se pkt. 4.4). EKG bør overvåkes ved baseline og regelmessig ved telaprevir-behandling.
buprenorfin*	↔ buprenorfin AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93) C_{min} 1,06 (0,87-1,30)	Justering av buprenorfindosen er ikke nødvendig ved samtidig bruk av telaprevir.
PDE-5-HEMMERE		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE-5-hemmere CYP3A-hemming	Det er ikke anbefalt å bruke sildenafil eller vardenafil samtidig med telaprevir. Tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes med forsiktighet ved en enkeltdose som ikke overstiger 10 mg dose i 72 timer og med økt overvåkning av tadalafilrelaterte bivirkninger. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil og telaprevir ved behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

PROTONPUMPEHEMMERE		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{maks} 0,95 (0,86-1,06)	Protonpumpehemmere kan brukes uten dosejustering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av INCIVO hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet hos mennesker (se pkt. 5.3). INCIVO er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Prevensjon hos menn og kvinner

Da INCIVO skal brukes i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin, gjelder kontraindikasjonene og advarslene for disse legemidlene også ved kombinasjonsbehandling.

På grunn av den kombinerte behandlingen med peginterferon-alfa og ribavirin må fertile kvinnelige pasienter og deres mannlige partnere samt mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere bruke 2 effektive prevensjonsmetoder ved behandling med INCIVO. Etter fullført behandling med INCIVO bør prevensjonsanbefalingene i preparatomtalen for ribavirin, og som beskrevet nedenfor, følges.

Hormonelle antikonseptiva kan fortsettes men er ikke nødvendigvis pålitelige ved behandling med INCIVO og i inntil to måneder etter seponering av INCIVO (se pkt. 5.5). I denne perioden bør kvinnelige pasienter i fertil alder bruke to sikre ikke-hormonelle prevensjonsmetoder. To måneder etter fullført behandling med INCIVO er hormonelle antikonseptiva igjen egnet som én av de to påkrevde effektive prevensjonsmetodene.

Se preparatomtaler for ribavirin og peginterferon-alfa for ytterligere informasjon.

Amming

Telaprevir og hovedmetabolittene utskilles i tettemelk (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om telaprevir utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av faren for bivirkninger hos barn som ammes, og på grunn av den kombinerte behandlingen med peginterferon-alfa og ribavirin, skal amming avbrytes før behandlingsstart. Se også preparatomtaler for ribavirin.

Fertilitet

INCIVO påvirker ikke fertilitet eller fruktbarhet hos rotter.

4.7 Påvirkning av evne til å kjøre bil og bruke maskiner

INCIVO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende INCIVOs påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Synkope og retningspatologi er rapportert hos visse pasienter som har tatt INCIVO og bør tas hensyn til ved vurdering av en pasients evne til å kjøre eller bruke maskiner. Se også preparatomtaler for peginterferon-alfa og ribavirin for ytterligere informasjon.

4.8 Bivirkninger

Sammenheng av sikkerhetsprofilen

Samlet sikkerhetsprofil for INCIVO er basert på kliniske data fra fase 2- og 3-studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) med 3441 pasienter som fikk INCIVO kombinasjonsbehandling og spontrapporter etter markedsføring.

INCIVO skal gis sammen med peginterferon-alfa og ribavirin. Se de respektive preparatomtaler for deres bivirkninger.

Forekomsten av bivirkninger (ADRs) av minst moderat intensitet ($\geq$ grad 2) var høyere i INCIVO-gruppen enn i placebogruppen.

I behandlingsfasen med INCIVO/placebo var de hyppigst rapporterte bivirkningene med en alvorlighetsgrad på minst 2 i INCIVO-gruppen (insidens $\geq 5,0$ %) anemi, utslett, kløe, kvalme og diaré.

I behandlingsfasen med INCIVO/placebo var de hyppigst rapporterte bivirkningene med en alvorlighetsgrad på minst 3 i INCIVO-gruppen (insidens $\geq 1,0$ %) anemi, utslett, trombocytopeni, lymfopeni, kløe og kvalme.

Bivirkningstabell

Bivirkninger av INCIVO er presentert i tabell 3.

Bivirkningene er presentert etter organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$). Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger av INCIVO (tatt i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin) hos HCV-infiserte pasienter i kliniske studier^a og etter markedsføring		
Organklasser	Frekvenskategori	Bivirkninger INCIVO, peginterferon-alfa og ribavirin kombinasjonsbehandling
Infeksiøse og parasittære sykdommer	vanlige	oral candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	svært vanlige	anemi
	vanlige	thrombocytopeni ^b , lymfopeni ^b
Endokrine sykdommer	vanlige	hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vanlige	hyperurikemi ^b , hypokalemi ^b
	mindre vanlige	urinsyregikt
Nevrologiske sykdommer	vanlige	dysgeusi, synkope
Øyesykdommer	mindre vanlige	retinopati
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	kvalme, diaré, oppkast, hemoroider, proktalgi
	vanlige	analkløe, rektalblødning, analfissur
	mindre vanlige	Proktitt, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	vanlige	hyperbilirubinemi ^b
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige	kløe, utslett
	vanlige	eksem, hevelse i ansiktet, eksfoliativt utslett
	mindre vanlige	legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), urticaria
	sjeldne	SJS, TEN, erythema multiforme
Sykdommer i nyre og urinveier	mindre vanlige	økt blodkreatinin ^b , prerenal azotemi med eller uten akutt nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	perifert ødem, unormal produktsmak

^a de placebokontrollerte fase 2- og fase 3-studiene (sammenslåtte data) inkluderte 1346 HCV-infiserte pasienter

^b insidens er basert på bivirkningsrapportering (i tillegg, se *Laboratoriefunn* nedenfor)

I analysen av en ytterligere studie, studie C211, tilsvarte sikkerhetsprofilen ved kombinasjonsbehandling med INCIVO 1125 mg to ganger daglig sikkerhetsprofilen hos pasienter som

fikk kombinasjonsbehandling med INCIVO 750 mg hver 8. time. Det ble ikke påvist nye sikkerhetsfunn.

Laboratoriefunn

Utvalgte laboratoriefunn av minst moderat intensitet ($\geq$ grad 2) som representerer en forverring fra baseline og vurderes som bivirkninger observert hos HCV-infiserte pasienter behandlet med INCIVO kombinasjonsbehandling basert på sammenslåtte data fra de placebokontrollerte fase 2- og fase 3-studiene er presentert i tabellen under:

Tabell 4: Utvalgte laboratoriefunn (DAIDS^a grad $\geq$ 2) som representerer en forverring fra baseline og vurderes som bivirkninger hos HCV-infiserte pasienter behandlet med INCIVO kombinasjonsbehandling, fra sammenslåtte data fra de placebokontrollerte fase 2- og fase 3-studiene				
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
Økning^b				
	urinsyre	17,9 % (10,1-12,0 mg/dl)	4,6 % (12,1-15,0 mg/dl)	1,1 % ($> 15,0$ mg/dl)
	bilirubin	13,6 % (1,6-2,5 x ULN)	3,6 % (2,6-5,0 x ULN)	0,3 % ($> 5,0$ x ULN)
	totalkolesterol	15,4 % (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0 % ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	LDL	6,9 % (4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5 % ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	kreatinin	0,9 % (1,4-1,8 x ULN)	0,2 % (1,9-3,4 x ULN)	0 % ($> 3,4$ x ULN)
Reduksjon^b				
	hemoglobin	27,0 % (9,0-9,9 g/dl eller reduksjon $\geq 4,4$ g/dl)	51,1 % (7,0-8,9 g/dl eller reduksjon $\geq 4,5$ g/dl)	1,1 % ($< 7,0$ g/dl)
	trombocytall	24,4 % (50 000- 99 999/mm ³)	2,8 % (25 000- 49 999/mm ³)	0,2 % ($< 25 000$ /mm ³)
	absolutt lymfocytall	13,1 % (500-599/mm ³)	11,8 % (350-499/mm ³)	4,8 % (< 350 /mm ³)
	kalium	1,6 % (2,5-2,9 mEq/l)	0 % (2,0-2,4 mEq/l)	0 % ($< 2,0$ mEq/l)

NA = ikke relevant

^a DAIDS-tabellen (the Division of AIDS - DAIDS, versjon 1.0, desember 2004) for gradering av alvorlighetsgrad av bivirkninger hos voksne og barn ble brukt til de sammenslåtte laboratoriedatasettene.

^b Frekvensen ble beregnet ut fra antall pasienter per parameter.

De fleste laboratorieverdiene returnerte til nivåer observert med peginterferon-alfa og ribavirin innen uke 24, unntatt trombocytallet som forble på et nivå lavere enn observert med peginterferon-alfa og ribavirin til uke 48 (se pkt. 4.4).

Økt serumurinsyre var svært vanlig ved behandling med INCIVO i kombinasjon med peginterferon-alfa og ribavirin. Etter avsluttet INCIVO-behandling faller vanligvis urinsyreverdien i løpet av de påfølgende 8 ukene og kan sammenlignes med den som observeres hos pasienter som får peginterferon-alfa og ribavirin alene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

Alvorlige, potensielt livstruende og fatale hudreaksjoner er rapportert med INCIVO kombinasjonsbehandling, inkludert DRESS, SJS og TEN (se pkt. 4.4). I placebokontrollerte fase 2- og

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

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

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

Anemi

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

Anorektale tegn og symptomer

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

Pasienter koinfisert med HIV-1

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

Levertransplanterte pasienter uten cirrhose

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

Pediatrik populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

In vitro-studier

Telaprevirs aktivitet overfor HCV

I en HCV-subtype 1b-replikontest var telaprevirs IC₅₀-verdi overfor villtype HCV 0,354 µM tilsvarende en subtype 1a-infeksjons virustest IC₅₀ på 0,28 µM.

Resistens

HCV-varianter forbundet med virologisk svikt under behandling eller tilbakefall ble undersøkt ved stedsrettet mutagenese ved replikontest. Variantene V36A/M, T54A/S, R155K/T og A156S ga lavt nivå av *in vitro*-resistens overfor telaprevir (3 til 25 ganger økning i telaprevir IC₅₀), og variantene A156V/T og V36M+R155K ga høyt nivå av *in vitro*-resistens overfor telaprevir (> 25 ganger økning i telaprevir IC₅₀). Replikonvarianter generert fra sekvenser fra pasienter viste tilsvarende resultater.

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

Kryssresistens

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

Kliniske virologistudier

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

Effekt hos behandlingsnaive voksne

Studie C211

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

De 740 inkluderte pasientene hadde en median alder på 51 år (18 til 70 år), 60 % av pasientene var menn, 21 % hadde kroppsmassaindeks ≥ 30 kg/m², 5 % var mørkhudede, 2 % var asiatiske, 85 % hadde baseline HCV RNA-nivå ≥ 800 000 IE/ml, 15 % hadde brodannende fibrose, 14 % hadde cirrhose, 57 % hadde HCV-genotype 1a og 43 % hadde HCV-genotype 1b.

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

Tabell 5: Responsgrad: Studie C211		
Behandlingsresultat	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74 % (274/369)	73 % (270/371)
Ikke målbart HCV RNA i uke 4 ^a	69 % (256/369)	67 % (250/371)
Ikke målbart HCV RNA i uke 4 og 12	66 % (244/369)	63 % (234/371)
SVR hos pasienter med ikke målbart HCV RNA i uke 4 og 12	89 % (218/244)	89 % (209/234)

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

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

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

^a Pasienter med planlagt total behandlingsvarighet på 24 uker.

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

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

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

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

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

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

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

Studie 108 (ADVANCE)

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

De 1088 inkluderte pasienter hadde en median alder på 49 år (18 til 69 år), 58 % av pasientene var menn, 23 % hadde kroppsmasseindeks $\geq$ 30 kg/m², 9 % var mørkhudede, 11 % hadde hispano- eller latinoopphav, 77 % hadde baseline HCV-RNA-nivå $\geq$ 800 000 IE/ml, 15 % hadde brodannende fibrose, 6 % hadde cirrhose, 59 % hadde HCV-genotype 1a og 40 % hadde HCV-genotype 1b.

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

Tabell 7: Responsgrad: Studie 108		
Behandlingsresultat	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
SVR^a	79 % (285/363) (74 %, 83 %) ^b	46 % (166/361) (41 %, 51 %) ^b
Ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 (eRVR)	58 % (212/363)	8 % (29/361)
SVR hos pasienter med eRVR	92 % (195/212)	93 % (27/29)
Ingen eRVR	42 % (151/363)	92 % (332/361)
SVR hos pasienter uten eRVR	60 % (90/151)	42 % (139/332)
HCV-RNA < 25 IE/ml ved behandlingsslutt	82 % (299/363)	62 % (225/361)
Tilbakefall	4 % (13/299)	26 % (58/225)

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

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

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

^b 95 % konfidensintervall

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

Tabell 8: SVR-grad i pasientundergrupper: Studie 108		
Undergruppe	T12/PR	Pbo/PR
Menn	78 % (156/214)	46 % (97/211)
45 til ≤ 65 år	73 % (157/214)	39 % (85/216)
Mørkhudede	62 % (16/26)	29 % (8/28)
Hispano Latino	77 % (27/35)	39 % (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73 % (56/77)	44 % (38/87)
Baseline HCV-RNA ≥ 800 000 IE/ml	77 % (215/281)	39 % (109/279)
HCV-genotype 1a	75 % (162/217)	43 % (90/210)
HCV-genotype 1b	84 % (119/142)	51 % (76/149)
Baseline leverfibrose		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	82 % (237/290)	49 % (140/288)
Brodannende fibrose	63 % (33/52)	35 % (18/52)
Cirrhose	71 % (15/21)	38 % (8/21)

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

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

Studie 11 (ILLUMINATE)

Studie 11 var en randomisert, åpen fase 3-studie med behandlingsnaive pasienter. Studien var designet for å sammenligne SVR-grad hos pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 som ble behandlet med INCIVO i 12 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 uker (T12/PR24-regime) eller 48 uker (T12/PR48-regime). Pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12 ble randomisert i uke 20 til 24 ukers eller 48 ukers behandling med peginterferon-alfa-2a og ribavirin. Hovedmålet var å vise at 24-ukersregimet ikke var dårligere enn 48-ukersregimet, med en margin på -10,5 %, hos pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12.

De 540 inkluderte pasientene hadde en median alder på 51 år (19 til 70 år), 60 % av pasientene var menn, 32 % hadde kroppsmasseindeks ≥ 30 kg/m², 14 % var mørkhudede, 10 % hadde hispano- eller latinoopphav, 82 % hadde baseline HCV-RNA-nivå > 800 000 IE/ml, 16 % hadde brodannende fibrose, 11 % hadde cirrhose, 72 % hadde HCV-genotype 1a og 27 % hadde HCV-genotype 1b.

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

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

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

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

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

^b 95 % konfidensintervall

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

Tabell 10: SVR-grad basert på grad av leverfibrose ved baseline: Studie 111			
	Pasienter med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 og 12		T12/PR Alle pasienter^a
Undergruppe	T12/PR24	T12/PR48	
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	96 % (109/124)	91 % (115/127)	77 % (302/391)
Brodannende fibrose	95 % (19/20)	86 % (18/21)	74 % (65/88)
Cirrhose	51 % (11/18)	92 % (11/12)	51 % (31/61)

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

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

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

Effekt hos tidligere behandlede voksne

Studie C216 (REALIZE)

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

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

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

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

Tabell 11: Responsgrad: Studie C216		
Behandlingsresultat	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Pasienter med tidligere tilbakefall ^a	84 % (122/145) (77 %, 90 %) ^b	22 % (15/68) (13 %, 34 %) ^b
Tidligere partielle respondere ^a	61 % (30/49) (46 %, 75 %) ^b	15 % (4/27) (4 %, 37 %) ^b
Tidligere null-respondere ^a	31 % (22/72) (20 %, 43 %) ^b	5 % (2/37) (1 %, 18 %) ^b
HCV-RNA < 25 IE/ml ved behandlingsslutt		
Pasienter med tidligere tilbakefall	87 % (126/145)	63 % (43/68)
Tidligere partielle respondere	73 % (36/49)	15 % (4/27)
Tidligere null-respondere	39 % (28/72)	11 % (4/37)
Tilbakefall		
Pasienter med tidligere tilbakefall	23 % (4/126)	63 % (27/43)
Tidligere partielle respondere	17 % (6/36)	0 % (0/4)
Tidligere null-respondere	21 % (6/28)	50 % (2/4)

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

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

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

^b 95 % konfidensintervall

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

Tabell 12: SVR-grad basert på grad av leverfibrose ved baseline: Studie C216		
Grad av leverfibrose	T12/PR	Pbo/PR48
Pasienter med tidligere tilbakefall		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	84 % (68/81)	32 % (12/38)
Brodannende fibrose	86 % (31/36)	13 % (2/15)
Cirrhose	82 % (23/28)	7 % (1/15)
Tidligere partielle respondere		
Ingen fibrose, minimal fibrose eller portalfibrose	79 % (19/24)	18 % (3/17)
Brodannende fibrose	71 % (5/7)	0 (0/5)
Cirrhose	33 % (6/18)	20 % (1/5)

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

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

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

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

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

^a omfatter kun data for pasienter som hadde tilgjengelig uke 4 HCV-RNA

Studie 106 og studie 107

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

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

Bruk av peginterferon-alfa 2a eller 2b

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

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

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

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

Tabell 14: Sammenslått responsgrad: Studie C208		
Behandlingsresultat	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Virusgjennombrudd	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Tilbakefall	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO i 12 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 24 eller 48 uker

T12/P(2b)R48: INCIVO i 12 uker i kombinasjon med peginterferon-alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uker

^a 95 % konfidensintervall for forskjellen var (-10,8, 12,1)

^b Nevner var antall pasienter med ikke målbart HCV-RNA ved behandlingsslutt

Langtidseffektdata

Studie 112 (EXTEND)

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

Effekt hos voksne med HCV/HIV-1-koinfeksjon

Studie 110

Studie 110 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 2-studie med pasienter med kronisk genotype 1 HCV/HIV-koinfeksjon som var behandlingsnaive for hepatitt C. Pasientene stod enten ikke på antiretroviral behandling (CD4-tall ≥ 500 celler/mm³), eller hadde stabil kontrollert HIV (HIV-RNA < 50 kopier/ml, CD4-tall ≥ 300 celler/mm³) og ble behandlet med efavirenz eller atazanavir/ritonavir i kombinasjon med tenofoviridisoprosilfumarat og emtricitabin eller lamivudin. Pasientene ble randomisert til 12 uker med INCIVO (750 mg hver 8. time i kombinasjon med atazanavir/ritonavir, tenofoviridisoprosilfumarat og emtricitabin eller lamivudin ELLER 1125 mg hver 8. time i kombinasjon med efavirenz, tenofoviridisoprosilfumarat og emtricitabin) eller placebo. Alle pasientene fikk peginterferon-alfa-2a og ribavirin i 48 uker. Femtifem av 60 pasienter fikk ribavirin i fast dose på 800 mg/døgn og de andre 5 pasientene fikk en vektbasert ribavirindose. Ved baseline hadde 3 (8 %) pasienter brodannende fibrose og 2 (5 %) pasienter hadde cirrhose i T12/PR48-gruppen. I Pbo/PR-gruppen hadde 2 (9 %) pasienter brodannende fibrose ved baseline og ingen pasienter hadde cirrhose ved baseline. Tabell 15 viser responsgrad i T12/PR48- og Pbo/PR48-gruppene. Responsgraden i Pbo/PR-gruppen var høyere enn det som er sett i andre kliniske studier med peginterferon biterapi (historisk SVR-grad < 36 %).

Tabell 15: Responsgrad Studie 110		
Behandlingsresultat	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Samlet SVR12-grad	74 % (28/38)	45 % (10/22)
Pasienter på et efavirenzbasert regime	69 % (11/16)	50 % (4/8)
Pasienter på et atazanavir/ritonavirbasert regime	80 % (12/15)	50 % (4/8)
Pasienter som ikke fikk antiretroviral behandling	71 % (5/7)	33 % (2/6)

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

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

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

Studie HPC3008

Studie HPC3008 var en åpen fase 3b-studie med pasienter med kronisk genotype 1 HCV/HIV-1-koinfeksjon som var behandlingsnaive for hepatitt C eller ikke hadde oppnådd SVR ved tidligere behandling med peginterferon alfa (2a eller 2b) og ribavirin (inkludert pasienter med tidligere tilbakefall, tidligere partielle respondere og tidligere null-respondere). Pasientene skulle ha HIV-1 RNA < 50 kopier/ml og CD4-tall > 300 celler/mm³ ved screening. Pasientene fikk INCIVO i en dose på 750 mg hver 8. time, unntatt pasienter som stod på et efavirenzbasert regime som fikk INCIVO i en dose på 1125 mg hver 8. time. Behandlingsnaive pasienter eller pasienter med tidligere tilbakefall som

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

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

De 162 inkluderte pasientene hadde en median alder på 46 år (20 til 67 år), 78,4 % av pasientene var menn, 6,8 % hadde en kroppsmasseindeks $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 4,3 % var mørkhudede, 1,9 % var asiatiske, 87,0 % hadde baseline HCV-RNA-nivå $\geq 800\,000 \text{ IE/ml}$, 17,3 % hadde brodannende fibrose, 13,0 % hadde cirrhose, 65,6 % hadde HCV-genotype 1a, 33,8 % hadde HCV-genotype 1b, 35,5 % (n = 64) var HCV-behandlingsnaive, 17,9 % (n = 29) hadde tidligere tilbakefall, 11,1 % (n = 18) var tidligere partielle respondere, 31,5 % (n = 51) var tidligere null-respondere. Median CD4-tall ved baseline var 651 (277 til 1551 celler/mm³).

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

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

^a Tidligere non-respondere omfatter tidligere partielle respondere og tidligere null-respondere.

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

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

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

Levertransplantatmottakere

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

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

De 74 inkluderte pasientene hadde en median alder på 56 år (43 til 68 år), 91,9 % av pasientene var menn, 24,3 % hadde en kroppsmasseindeks ≥ 30 kg/m², 1,4 % var mørkhudede, 95,9 % hadde basenive HCV-RNA-nivå $\geq 800\,000$ IE/ml, 10,8 % hadde brodannende fibrose, ingen hadde cirrhose, 18,9 % hadde HCV-genotype 1a, 58,3 % hadde HCV-genotype 1b, 2,8 % hadde HCV-genotype 1d, 21,6 % hadde IL28B genotype CC, 54,1 % hadde IL28B genotype CT, 24,3 % hadde IL28B genotype TT, 28,4 % (n = 21) var HCV-behandlingsnaive, 71,6 % (n = 53) var tidligere behandlet [14,5 % (n = 11) hadde tidligere tilbakefall, 40,5 % (n = 30) var tidligere non-respondere, 16,2 % (n = 12) kunne ikke klassifiseres]; median tid fra levertransplantasjon var 2,5 år (0,6 til 9,5 år), 67,6 % (n = 50) fikk tacrolimus, 32,4 % (n = 24) fikk ciklosporin A.

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

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

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

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

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

Kliniske studier av QT-tid

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

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke gjennomført kliniske studier med pediatriske pasienter.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

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

Telaprevireksponeringen var lik uavhengig av om den totale døgndosen på 2250 mg ble gitt som 750 mg hver 8. time eller 1125 mg to ganger daglig. Basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller for telaprevireksponering ved steady-state, var det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold (90 % KI) for 1125 mg to ganger daglig mot 750 mg hver 8. time, 1,08 (1,02, 1,13) for $AUC^{24,ss}$, 0,878 (0,827, 0,930) for $C^{trough,ss}$ og 1,18 (1,10, 1,24) for $C^{max,ss}$.

Eksponeringen for telaprevir økte med 20 % ved inntak etter et fett- og kaloririkt måltid (56 g fett, 928 kcal) sammenlignet med inntak etter et standardmåltid med normalt kaloriinnhold (21 g fett, 533 kcal). Sammenlignet med inntak etter et standardmåltid med normalt kaloriinnhold, ble eksponeringen (AUC) redusert med 73 % når telaprevir ble tatt på tom mage, med 26 % etter et måltid med lavt kaloriinnhold og høyt proteininnhold (9 g fett, 260 kcal) og med 39 % etter et fett- og kalorifattig måltid (3,6 g fett, 249 kcal). Telaprevir bør derfor tas sammen med mat.

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

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

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

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

Transportproteiner

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

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

Telaprevir er en svak *in vitro* hemmer av MATE-transportørene (multilegemiddel- og toksinutdrivende transportører) MATE1 og MATE2-K med en IC₅₀ på henholdsvis 28,3 µM og 32,5 µM. De kliniske konsekvensene av dette finnes per i dag ikke kjent.

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Data for den pediatrike populasjonen er ikke tilgjengelige.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Kjønn

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

Rase

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

Eldre

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologi og/eller -farmakologi

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

Karsinogenese og mutagenese

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

Nedsatt fertilitet

Telaprevir påvirket ikke fertilitet eller fruktbarhet hos rotter.

Embryoføtal utvikling

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

Utskillelse i melk

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

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

Tablettens filmdrasjering

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

• Andre risikominimeringsaktiviteter

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

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

- Preparatomtale
- Pakningsvedlegg
- Veiledning til legen

Veiledningen til legen bør inneholde følgende hovedpunkter:

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

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNING, VEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE (1-boks pakning)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter
telaprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSØRSELSE)

42 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTSLIPSdato**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/720/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

incivo 375 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS (1-boks pakning)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter
telaprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELESE)

42 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke fiemørkemiddel.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/720/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE (4-boks pakning)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter
telaprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSS TØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/720/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

incivo 375 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS (4-boks pakning)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter
telaprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 375 mg telaprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke fiemørkemiddel.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/720/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

INCIVO 375 mg filmdrasjerte tabletter telaprevir

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva INCIVO er og hva det brukes mot

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

2. Hva du må vite før du bruker INCIVO

Bruk ikke INCIVO

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

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

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

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker INCIVO.

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

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

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

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

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

Blodprøver

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

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

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og INCIVO

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

Informér legen hvis du bruker noen av følgende legemidler:

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

Inntak av INCIVO sammen med mat og drikke

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

Graviditet og amming

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

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

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

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

Forholdsregler for menn og kvinner ved graviditet

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

Kvinnelige pasienter i fruktbar alder og deres mannlige partnere

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Se også pakningsvedleggene til peginterferon-alfa og ribavirin.

INCIVO inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker INCIVO

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

Instrukser for riktig bruk

Legen velger riktig doseringsplan for deg.

Den anbefalte doseringsplanen er:

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

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

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

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

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

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

Fjerne den barnesikrede korken



Plastboksen har en kork med barnesikring og bør åpnes slik:

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

Dersom du tar for mye av INCIVO

Rådfør deg med lege eller apotek omgående.

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

Dersom du har glemt å ta INCIVO

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

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

Dersom du tar INCIVO hver 8. time

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

Dersom du avbryter behandling med INCIVO

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Utslett

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

Kontakt legen din omgående hvis du får et hudutslett.

Kontakt også lege omgående:

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

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

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

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

Hyppigheten av bivirkningene forbundet med INCIVO er angitt nedenfor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Melding av bivirkninger

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

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

5. Hvordan du oppbevarer INCIVO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammenheng av INCIVO

Virkestoffer: telaprevir. Hver INCIVO tablett inneholder 375 mg telaprevir.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

hypromelloseacetatsuksinat, kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt), mikrokrySTALLinsk cellulose, silika kolloidal vannfri, natriumlaurylsulfat, krysskarmellosenatrium, natriumstearyl fumarat

Tablett filmdrasjering

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

Hvordan INCIVO ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 66 38

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

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

Utgått markedsføringstillatelse