

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INCIVO, 375 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 375 mg telaprewiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 2,3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółta tabletka kształtu kapsułki o długości około 20 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznakowaniem „T375”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

INCIVO, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 (wirusa) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni;
- którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem INCIVO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Dawkowanie

Produkt INCIVO należy podawać w dawce 1125 mg (trzy powlekane tabletki 375 mg) doustnie dwa razy na dobę, razem z jedzeniem. Alternatywnie, 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) można przyjmować doustnie co 8 godzin, razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg. Stosowanie produktu INCIVO bez jedzenia lub nieprzestrzeganie zalecanych przerw w dawkowaniu, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu i zmniejszenia działania terapeutycznego produktu INCIVO.

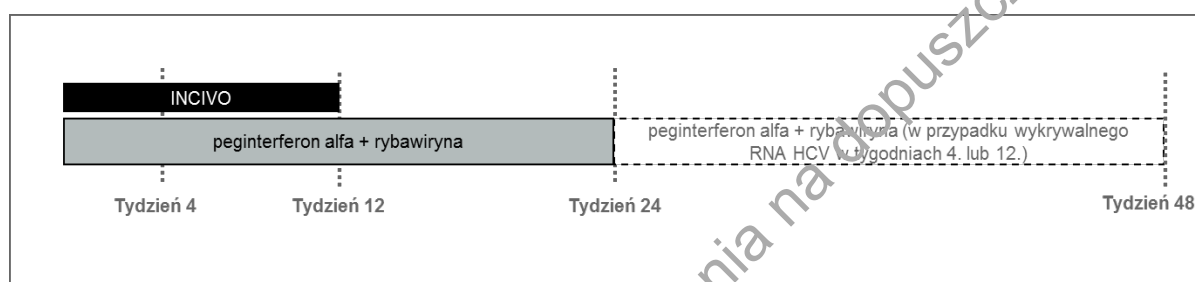
INCIVO należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa-2a lub 2b. Należy zapoznać się z punktami 4.4 i 5.1 odnośnie wyboru peginterferonu alfa-2a lub 2b. W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących dawkowania peginterferonu alfa i rybawiryny należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci wcześniej leczeni z nawrotem choroby

Leczenie produktem INCIVO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni (patrz wykres 1).

- Pacjenci z niewykrywalnym poziomem kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (RNA HCV) (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12., otrzymują przez dodatkowe 12 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie leczenie trwa 24 tygodnie.
- Pacjenci z wykrywalnym RNA HCV w 4. lub w 12. tygodniu, otrzymują przez dodatkowe 36 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie leczenie trwa 48 tygodni.
- Wszystkim pacjentom z marskością wątroby, niezależnie od tego, czy RNA HCV jest niewykrywalne (cel niewykryty) w tygodniach 4. lub 12., zaleca się dodatkowe 36 tygodni stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny. Łączny zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni (patrz punkt 5.1).

Wykres 1. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów wcześniej leczonych z nawrotem choroby

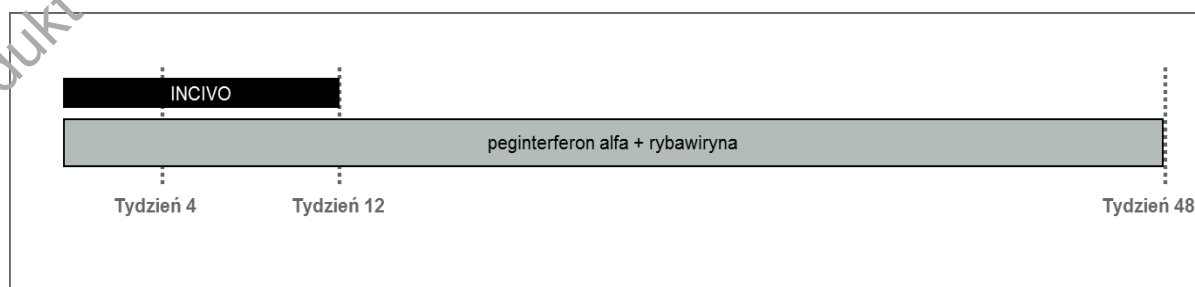


W celu określenia czasu trwania leczenia należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W badaniach III fazy stosowano czuły test czasu rzeczywistego PCR z limitem ilościowym 25 j.m./ml i limitem wykrywalności 10-15 j.m./ml w celu określenia czy RNA HCV jest niewykrywalne (cel niewykryty) (patrz punkt 5.1). Wykrywalnego RNA HCV poniżej dolnego limitu ilościowego testu nie należy uznawać za „niewykrywalny” (cel niewykryty) przy podejmowaniu decyzji dotyczącej czasu trwania leczenia, gdyż może to skutkować zbyt krótkim czasem leczenia i większym odsetkiem nawrotów. W Tabeli 1 przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej leczeni z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi

Leczenie produktem INCIVO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, po czym należy podawać peginterferon alfa i rybawirynę (bez produktu INCIVO), łącznie przez okres 48 tygodni (patrz wykres 2).

Wykres 2. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi



Należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W Tabeli 1 przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Wszyscy pacjenci

Jest mało prawdopodobne, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną nastąpi trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virologic response*, SVR) i dlatego zaleca się, aby pacjenci z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. lub tygodniu 12. przerwali leczenie (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną		
Produkt leczniczy	RNA HCV > 1 000 j.m./ml w 4. tygodniu leczenia^a	RNA HCV > 1 000 j.m./ml w 12. tygodniu leczenia^a
INCIVO	na stałe odstawić	zakończyć podawanie INCIVO
Peginterferon alfa i rybawiryna	na stałe odstawić	

^a leczenie produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną. Wytyczne nie muszą być realizowane w ten sposób, jeśli leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną stosowano przed rozpoczęciem podawania INCIVO (patrz punkt 5.1).

W badaniach III fazy u żadnego z pacjentów z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w 4. lub 12. tygodniu ciągłego leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniach III fazy, u 4 z 16 (25%) pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. wystąpiła SVR. Wśród pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 12. u 2 z 8 (25%) pacjentów wystąpiła SVR.

U pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. Jeśli stężenie RNA HCV wyniesie > 1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie produktem INCIVO, peginterferonem alfa oraz rybawiryną.

U pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu.

Produkt INCIVO należy podawać w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, aby uniknąć niepowodzenia leczenia.

W celu uniknięcia niepowodzenia leczenia nie wolno zmniejszać dawki ani przerywać stosowania produktu INCIVO.

Jeśli leczenie produktem INCIVO zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznawiać podawania produktu INCIVO.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny w zakresie modyfikowania dawkowania, przerywania, odstawiania i wznawiania leczenia tymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

W przypadku podawania dwa razy na dobę, pacjenta należy poinformować, że jeśli od pominięcia jednej dawki produktu INCIVO upłynęło nie więcej niż 6 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, konieczne jest przyjęcie przepisanej dawki produktu INCIVO tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania produktu INCIVO, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

W przypadku podawania co 8 godzin, pacjenta należy poinformować, że jeśli od pominięcia jednej dawki produktu INCIVO upłynęło nie więcej niż 4 godziny licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, konieczne jest przyjęcie przepisanej dawki produktu INCIVO z posiłkiem tak szybko, jak to możliwe. Jeśli upłynęły więcej niż 4 godziny od zwykłej pory przyjmowania produktu INCIVO, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu INCIVO u pacjentów z HCV i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) (patrz punkt 4.4). U pacjentów bez HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany całkowitego wpływu telaprewiru na organizm (patrz punkt 5.2). Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu INCIVO u pacjentów z HCV z zaburzeniami czynności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu INCIVO u pacjentów hemodializowanych.

Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny w przypadku pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt INCIVO nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh, ≥ 7 punktów) ani u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (wodobrzusze, krwawienie w wyniku nadciśnienia wrotnego, encefalopatia i (lub) żółtaczką inną niż spowodowana zespołem Gilberta, patrz punkt 4.4). Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu INCIVO u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh, 5-6 punktów).

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, które są przeciwwskazane, jeśli pacjent ma ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh.

Jednoczesne zakażenie HCV i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)-1

Pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 należy leczyć tak samo jak pacjentów z zakażeniem tylko HCV. Należy wziąć pod uwagę interakcje lekowe, patrz punkty 4.4 i 4.5. Pacjenci stosujący schemat zawierający efawirenz muszą otrzymywać produkt INCIVO w dawce 1125 mg co 8 godzin. Wyniki leczenia pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV, patrz punkt 5.1.

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby bez marskości

Leczenie produktem INCIVO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i stosować przez 12 tygodni, a następnie kontynuować przyjmowanie tylko peginterferonu alfa i rybawiryny przez kolejne 36 tygodni. Całkowity czas leczenia będzie wynosił 48 tygodni. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu INCIVO u stabilnych pacjentów po przeszczepieniu wątroby (patrz punkty 4.8 i 5.1). Zaleca się mniejszą dawkę rybawiryny (600 mg/dobę) podczas rozpoczynania leczenia produktem INCIVO (patrz punkt 5.1). W czasie rozpoczynania i zakończenia leczenia produktem INCIVO należy odpowiednio dostosować dawki jednocześnie podawanego takrolimusu lub cyklosporyny A (patrz punkty 4.4 i 4.5, Leki immunosupresyjne).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu INCIVO u pacjentów z HCV w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego INCIVO u dzieci w wieku do 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Należy pouczyć pacjenta, że tabletki trzeba połykać w całości (tzn. pacjent nie powinien tabletki żuć, łamać ani rozpuszczać).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil lub tadalafil (tylko, gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), kwetiapina oraz podawany doustnie midazolam lub triazolam (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie produktu INCIVO z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A, np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, co może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu produktu INCIVO na organizm i utraty jego skuteczności.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach, gdyż produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężka wysypka

Zgłaszano przypadki ciężkich, mogących zagrażać życiu i zakończonych zgonem reakcji skórnych podczas skojarzonej terapii produktem INCIVO. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), w tym jeden zgon (patrz punkt 4.8). Przypadki śmiertelne stwierdzono u pacjentów z postępującą wysypką z objawami układowymi, którzy kontynuowali skojarzone leczenie produktem INCIVO po rozpoznaniu ciężkich reakcji skórnych.

W badaniach fazy II i III kontrolowanych z zastosowaniem placebo, ciężka wysypka (głównie typu wypryskowego i świądowego, obejmująca więcej niż 50% powierzchni ciała) występowała u 4,8% pacjentów, którzy otrzymywali INCIVO w terapii skojarzonej, a u 0,4% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę. Dostępne dane wskazują, że peginterferon alfa i prawdopodobnie rybawiryna, mogą wpływać na częstość i nasilenie wysypki towarzyszącej skojarzonej terapii produktem INCIVO.

5,8% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie tylko produktu INCIVO, 2,6% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie leczenia skojarzonego produktem INCIVO, a nikt z pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę.

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, u 0,4% pacjentów podejrzewano wystąpienie osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi - zespół **DRESS** (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). U mniej niż 0,1% pacjentów stosujących INCIVO w badaniach klinicznych wystąpił zespół **Stevensa-Johnsona** (ang. **Stevens-Johnson Syndrome, SJS**). Wszystkie te reakcje ustąpiły po odstawieniu leczenia.

Objawami zespołu DRESS są osutka polekowa z eozynofilią, związane z jednym lub kilkoma z następujących objawów: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz zajęcie narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc). Może on wystąpić w każdym czasie od rozpoczęcia leczenia, chociaż najczęściej przypadków stwierdzano między szóstym a dziesiątym tygodniem leczenia produktem INCIVO.

Lekarz zlecający leczenie powinien upewnić się, że pacjent jest szczegółowo poinformowany o ryzyku ciężkiej wysypki oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli

wysypka pojawi się lub nasili. Każdą wysypkę należy obserwować, aż do czasu jej ustąpienia, czy nie następuje zaostrzenie. Wysypka może utrzymywać się do kilku tygodni. Inne produkty lecznicze związane z występowaniem ciężkich reakcji skórnych należy stosować z ostrożnością podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, aby uniknąć niepewności, który z produktów leczniczych mógł przyczynić się do wywołania ciężkiej reakcji skórnej. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji skórnej należy rozważyć odstawienie innych produktów leczniczych związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi.

Dodatkowe informacje dotyczące lekkiej lub umiarkowanie ciężkiej wysypki, patrz punkt 4.8.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawiryną i peginterferonem alfa:

Rozległość i cechy reakcji skórnych	Zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawiryną i peginterferonem alfa w przypadku ciężkiej wysypki
Lekka wysypka: zlokalizowane wykwity skórne i (lub) wykwity skórne o ograniczonym zasięgu (do kilku ognisk na ciele)	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe.
Umiarkowanie ciężka wysypka: rozsiana wysypka $\leq 50\%$ powierzchni ciała	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą dermatologiem. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka nasila się, należy rozważyć trwałe odstawienie produktu INCIVO. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu INCIVO, należy przerwać stosowanie rybawiryny. Może być konieczne wcześniejsze przerwanie stosowania rybawiryny, jeśli wysypka pogarsza się mimo odstawienia telaprewiru. Peginterferon alfa można stosować dalej, chyba że wskazane jest jego odstawienie ze względów medycznych. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka postępuje do ciężkiej ($\geq 50\%$ powierzchni ciała), należy na stałe odstawić produkt INCIVO (patrz poniżej).
Ciężka wysypka: wysypka obejmująca $> 50\%$ powierzchni ciała lub związana z pęcherzami lub owrzodzeniami innymi niż SJS	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO. Zalecana konsultacja ze specjalistą dermatologiem. Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe. Stosowanie peginterferonu alfa i rybawiryny można kontynuować. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu INCIVO, należy rozważyć kolejne lub jednoczesne przerwanie stosowania lub odstawienie rybawiryny i (lub) peginterferonu alfa. Jeśli jest to medycznie wskazane, może być konieczne wcześniejsze przerwanie lub odstawienie peginterferonu alfa lub rybawiryny.

Ciężkie reakcje skórne, w tym wysypka z objawami układowymi, postępująca ciężka wysypka, podejrzenie lub rozpoznanie uogólnionych wykwitów pęcherzowych, zespołu DRESS, SJS/TEN, ostrej uogólnionej osutki krostkowej, rumienia wielopostaciowego	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO, peginterferon alfa i rybawirynę. Należy skonsultować się ze specjalistą dermatologiem.
---	--

Jeśli odstawiono produkt INCIVO z powodu reakcji skórnej, nie należy wznawiać jego stosowania. Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, w celu uzyskania informacji o ciężkich reakcjach skórnych występujących podczas stosowania tych leków.

Niedokrwistość

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, całkowita częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były większe podczas skojarzonego leczenia produktem INCIVO niż podczas stosowania wyłącznie peginterferonu alfa i rybawiryny. Wartości stężenia hemoglobiny < 10 g/dl stwierdzano u 34% pacjentów, którzy otrzymywali INCIVO w leczeniu skojarzonym i u 14% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę. Wartości stężenia hemoglobiny < 8,5 g/dl stwierdzano u 8% pacjentów, którzy otrzymywali INCIVO w leczeniu skojarzonym, a u 2% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny następuje po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a najniższe wartości występują pod koniec podawania produktu INCIVO. Stężenie hemoglobiny stopniowo zwiększa się po zakończeniu podawania INCIVO.

Należy regularnie monitorować stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem i w trakcie skojarzonego leczenia produktem INCIVO (patrz punkt 4.4, Badania laboratoryjne).

Zalecanym postępowaniem w niedokrwistości związanej z leczeniem jest zmniejszenie dawki rybawiryny. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny, w celu uzyskania informacji o zaleceniach dotyczących zmniejszania dawki i (lub) odstawiania rybawiryny. Jeśli trwale odstawia się rybawirynę w związku z niedokrwistością, należy również na stałe odstawić produkt INCIVO. Jeśli produkt INCIVO jest odstawiany z powodu niedokrwistości, pacjenci mogą kontynuować leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną. Leczenie rybawiryną może być wznowione zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania tego leku. Nie należy zmniejszać dawki produktu INCIVO, a także nie wznawiać leczenia produktem INCIVO po jego odstawieniu.

Ciąża i konieczna antykoncepcja

Produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, dlatego przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych odnoszą się do leczenia skojarzonego.

Stwierdzano występowanie poważnych wad rozwojowych i (lub) szkodliwy wpływ na płód u wszystkich gatunków zwierząt poddawanych działaniu rybawiryny, dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność, aby zapobiec ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów.

Konieczne jest, aby zarówno pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, stosowali dwie skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem INCIVO i później, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny, jak opisano poniżej.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą one nie być w pełni skuteczne podczas przyjmowania INCIVO i do dwóch miesięcy od zakończenia przyjmowania INCIVO (patrz punkt 4.5). W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem INCIVO, hormonalne środki antykoncepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

Dodatkowe informacje, patrz punkty 4.5 i 4.6.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych ochotników wykazały umiarkowany wpływ telaprewiru w dawce 1 875 mg podawanej co 8 godzin na odstęp QTcF z dostosowanym placebo największym średnim zwiększeniem wartości o 8,0 ms (90% CI: 5,1-10,9) (patrz punkt 5.1). Całkowity wpływ podczas podawania tej dawki był porównywalny do wpływu u pacjentów zakażonych HCV, otrzymujących produkt INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Potencjalne znaczenie kliniczne tego faktu nie jest pewne.

Należy zachować ostrożność stosując produkt INCIVO jednocześnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ic - propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG.

Zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli produkt INCIVO przepisuje się jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz będącymi substratami CYP3A, takimi jak: erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, pozakonazol, worykonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego podawania produktu INCIVO i domperidonu (patrz punkt 4.5). INCIVO może zwiększać stężenie jednocześnie podawanego produktu leczniczego, co może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem. Jeżeli uzna się, że jednoczesne stosowanie takiego produktu leczniczego z produktem INCIVO jest bezwzględnie konieczne, zaleca się kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, w tym badanie EKG. Produkty lecznicze, które są przeciwwskazane do stosowania z produktem INCIVO wymieniono także w punkcie 4.3.

Należy unikać stosowania produktu INCIVO, jeśli u pacjenta lub u kogoś z jego rodziny stwierdzono wrodzone wydłużenie odstępu QT lub w wywiadzie rodzinnym występował nagły zgon. Jeżeli u takiego pacjenta zastosowanie produktu INCIVO jest bezwzględnie konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, włącznie z badaniem EKG.

INCIVO należy stosować ostrożnie, jeśli u pacjenta:

- występowało w przeszłości nabyte wydłużenie odstępu QT;
- występuje istotna klinicznie bradykardia (utrzymujący się rytm < 50 uderzeń na minutę);
- występowała w przeszłości niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- konieczne jest stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, ale nie metabolizowanych głównie z udziałem CYP3A4 (np. metadon, patrz punkt 4.5).

Pacjentów tych należy dokładnie kontrolować, włącznie z badaniem EKG.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem INCIVO należy kontrolować, czy nie występują zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia) i w razie konieczności korygować.

Stosowanie u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby

Stwierdzono, że hipoalbuminemia i małopłytkowość są czynnikami prognozującymi występowanie ciężkich powikłań choroby wątroby oraz terapii interferonem (np. dekompensacja czynności wątroby, ciężkie zakażenia bakteryjne). Ponadto u pacjentów z takim obrazem często obserwowano niedokrwistość, gdy produkt INCIVO był stosowany z peginterferonem i rybawiryną. Nie zaleca się stosowania produktu INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną u pacjentów z liczbą płytek krwi < 90 000/mm³ i (lub) stężeniem albumin < 3,3 g/dl. Gdy produkt INCIVO jest stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, zaleca się wnikliwą obserwację i szybkie postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Badania laboratoryjne

Należy oznaczać poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. oraz jeśli to wskazane klinicznie (patrz również: zalecenia dotyczące przerywania leczenia produktem INCIVO w punkcie 4.2).

Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej produktem INCIVO należy u każdego pacjenta wykonać następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, stężenie elektrolitów, stężenie kreatyniny w surowicy, testy czynności wątroby, TSH, kwas moczowy.

Poniżej podano wartości początkowe poszczególnych parametrów, zalecane przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem INCIVO:

- stężenie hemoglobiny: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
- liczba płytek krwi $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- całkowita liczba neutrofilów $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- uregulowana czynność tarczycy (TSH)
- wyliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min
- stężenie potasu $\geq 3,5$ mmol/l
- stężenie albumin $> 3,3$ g/dl

Zaleca się wykonywanie badań hematologicznych (z różnicowaniem leukocytów) w tygodniach 2., 4., 8. i 12. oraz, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Badania parametrów chemicznych krwi (elektrolity, kreatynina w surowicy, kwas moczowy, enzymy wątrobowe, bilirubina, TSH) zaleca się wykonywać tak często, jak badania hematologiczne lub jeśli jest to uzasadnione klinicznie (patrz punkt 4.8).

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wskazówki dotyczące testów ciążowych (patrz punkt 4.6).

Stosowanie INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a

Wszystkie badania III fazy przeprowadzono z peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z INCIVO i rybawiryną. Brak danych dotyczących zastosowania INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów wcześniej leczonych, a dane dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych są ograniczone. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano peginterferon alfa-2a i rybawirynę ($n = 80$) lub peginterferon alfa-2b i rybawirynę ($n = 81$) w skojarzeniu z INCIVO, w otwartym badaniu odsetek SVR był podobny. Jednak u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b częściej występował przełom wirusologiczny i rzadziej spełniali oni kryteria konieczne do skrócenia całkowitego czasu leczenia (patrz punkt 5.1).

Ogólne

Nie stosować produktu INCIVO w monoterapii i przepisywać go wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem INCIVO należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

Brak danych klinicznych dotyczących powtórnego leczenia pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie polegające na podawaniu inhibitora proteazy HCV NS3-4A (patrz punkt 5.1).

Niewystarczająca odpowiedź wirusologiczna

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną należy odstawić leczenie (patrz punkty 4.2 i 4.4, Badania laboratoryjne).

Zastosowanie produktu INCIVO w leczeniu zakażeń innymi genotypami HCV

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z genotypami HCV innymi niż 1. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu INCIVO u pacjentów z genotypami HCV innymi niż genotyp 1.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) ani u pacjentów hemodializowanych. Należy zapoznać się z punktem 4.4 Badania laboratoryjne. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny odnośnie pacjentów z klirensiem kreatyniny

< 50 ml/min (patrz również punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu INCIVO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh, ≥ 10 punktów) lub z cechami niewyrównania czynności wątroby (wodobrzusze, krwawienie w wyniku nadciśnienia wrotnego, encefalopatia i (lub) żółtaczką inną niż spowodowana zespołem Gilberta) i nie jest on zalecany do stosowania w tych grupach pacjentów.

Nie badano stosowania produktu INCIVO u pacjentów z zakażeniem HCV i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów). U pacjentów bez HCV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano zmniejszenie całkowitego wpływu telaprewiru na organizm. Nie ustalono odpowiedniej dawki produktu INCIVO u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu INCIVO u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, gdyż produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu narządów

Produkt INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną badano u 74 pacjentów z zakażeniem HCV-1, po przeszczepieniu wątroby, bez marskości, otrzymujących takrolimus lub cyklosporynę A. W czasie rozpoczynania leczenia produktem INCIVO, dawki jednocześnie podawanego takrolimusu lub cyklosporyny A musiały być znacznie zmniejszone, włączając wydłużenie czasu pomiędzy kolejnymi dawkami takrolimusu, aby utrzymać stężenie terapeutyczne leku immunosupresyjnego w osoczu. Po zakończeniu stosowania produktu INCIVO, konieczne jest zwiększenie dawek takrolimusu lub cyklosporyny A i skrócenie czasu pomiędzy kolejnymi dawkami takrolimusu. U niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie większych dawek takrolimusu lub cyklosporyny A niż podczas rozpoczynania leczenia. Te różnice powinny być podstawą do częstego kontrolowania stężenia takrolimusu lub cyklosporyny A w osoczu podczas leczenia produktem INCIVO. Informacje dotyczące stosowania produktu INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów z zakażeniem HCV-1 po przeszczepieniu wątroby, którzy otrzymywali ustalone schematy leków immunosupresyjnych, takrolimusu lub cyklosporyny A, znajdują się w punktach 4.2, 4.5, leki immunosupresyjne, 4.8 i 5.1.

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów w okresie okołotransplantacyjnym z przeszczepami wątroby lub innych narządów, leczonych produktem INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV

Interakcje pomiędzy telaprewirem a lekami przeciwretrowirusowymi przeciw HIV są częste i należy szczegółowo przestrzegać zaleceń podanych w tabeli 2 w punkcie 4.5.

Spośród schematów leczenia przeciw HIV, które mogą być stosowane (nie ograniczając się do poniższych) należy wziąć pod uwagę:

Atazanawir z rytonawirem: z tym skojarzeniem związana jest duża częstość występowania hiperbilirubinemii i żółtaczki. W badaniu HPC3008 (patrz punkty 4.8 i 5.1), podczas leczenia produktem INCIVO stwierdzono przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny stopnia 3. ($2,5$ do $\leq 5 \times \text{GGN}$) i stopnia 4. ($> 5 \times \text{GGN}$) odpowiednio u 39% i 22% z 59 pacjentów otrzymujących atazanawir z rytonawirem.

Efawirenz: przy tym skojarzeniu należy zwiększyć dawkę telaprewiru do 1125 mg trzy razy na dobę.

Jednoczesne zakażenie HCV i HBV (wirus zapalenia wątroby typu B)

Brak danych dotyczących stosowania produktu INCIVO u pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HBV.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego INCIVO u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat, gdyż nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji.

Choroby tarczycy

Podczas leczenia skojarzonego INCIVO może zwiększyć się stężenie tyreotropiny (TSH), co może wskazywać na nasilenie lub nawrót występującej wcześniej niedoczynności tarczycy lub na nowe zachorowanie na niedoczynność tarczycy (patrz punkt 4.8). Należy badać stężenie TSH przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia skojarzonego INCIVO i w razie konieczności odpowiednio leczyć, uwzględniając możliwość modyfikacji terapii uzupełniającej hormony tarczycy u pacjentów z występującą wcześniej niedoczynnością (patrz punkt 4.4, Badania laboratoryjne).

Interakcje z produktami leczniczymi

Telaprewir jest silnym inhibitorem ważnego enzymu CYP3A4 metabolizującego leki. Gdy telaprewir jest podawany jednocześnie z lekami intensywnie metabolizowanymi z udziałem tego enzymu, spodziewane jest zwiększenie całkowitego wpływu na organizm. Należy zapoznać się z punktem 4.3, w którym wymieniono produkty lecznicze przeciwwskazane do stosowania z produktem INCIVO z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie zagrażających życiu lub możliwości utraty działania terapeutycznego produktu INCIVO. Należy zapoznać się ze zbadanymi i możliwymi istotnymi interakcjami lekowymi zawartymi w punkcie 4.5.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu INCIVO

Jedna tabletką produktu leczniczego zawiera 2,3 mg sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Telaprewir jest częściowo metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu CYP3A i jest substratem glikoproteiny-P (P-gp). W metabolizmie biorą udział także inne enzymy (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podawanie produktu INCIVO i produktów leczniczych, które indukują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu. Jednoczesne podawanie produktu INCIVO i produktów leczniczych, które hamują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może zwiększać stężenia telaprewiru w osoczu.

INCIVO jest silnym zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4, a także znacząco hamuje P-gp. Zależność od czasu wskazuje, że hamowanie CYP3A4 może nasilać się podczas pierwszych 2 tygodni leczenia. Po zakończeniu leczenia, efekt hamowania całkowicie zanika po około tygodniu. Podawanie produktu INCIVO może zwiększać całkowity wpływ na organizm produktów leczniczych, które są substratami CYP3A lub P-gp. Może to zwiększyć i wydłużyć ich działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących interakcji lekowych (np. escitalopram, zolpidem, etynyloestradiol), nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych przez telaprewir.

Telaprewir hamuje polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP) OATP1B1 i OATP2B1. Należy z ostrożnością podawać INCIVO i jednocześnie leki transportowane przez te białka, takie jak: fluwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, pitawastatyna, bozentan i repaglinid (patrz tabela 2). Symwastatyna jest przeciwwskazana ze względu na przewidywane znaczące zwiększenie ekspozycji spowodowane przez wiele mechanizmów.

Na podstawie badań *in vitro*, telaprewir może zwiększać w osoczu stężenia produktów leczniczych, których wydzielanie jest zależne od wypierania przez wiele leków i toksyn (MATE)-1 i MATE2-K (patrz tabela 2).

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania leków (patrz punkt 4.3)

Nie podawać produktu INCIVO jednocześnie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, takich jak niemierność (np. amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna), skurcz obwodowych naczyń krwionośnych lub niedokrwienie (np. dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), miopatia, w tym rhabdomyoliza (np. lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna), przedłużona lub nasilona sedacja lub depresja oddechowa (np. kwetiapina, podawany doustnie midazolam lub triazolam), niedociśnienie lub niemierność (np. alfuzosyna i sylденаfil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego).

Nie podawać produktu INCIVO jednocześnie z lekami przeciwyrtmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie.

Należy zachować ostrożność stosując produkt INCIVO jednocześnie z lekami przeciwyrtmicznymi klasy Ic - propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna

Ryfampicyna zmniejsza pole pod krzywą AUC telaprewiru w osoczu o około 92%. Dlatego nie należy podawać produktu INCIVO razem z ryfampiciną.

Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)

Stężenie telaprewiru w osoczu może się zmniejszać podczas jednoczesnego stosowania preparatów z ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Dlatego nie należy podawać preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny podczas leczenia produktem INCIVO.

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Jednoczesne podawanie z induktorami może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu telaprewiru na organizm i ryzyka zmniejszenia skuteczności. Przeciwwskazane jest stosowanie silnych induktorów CYP3A, takich jak: karbamazepina, fenytoina i fenobarbital (patrz punkt 4.3).

Słabe i umiarkowane induktory CYP3A

Należy unikać stosowania słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A u pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie (częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na peginterferon alfa i rybawirynę), chyba że podane są szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania (patrz Tabela 2).

Inne skojarzenia leków

Tabela 2 przedstawia zalecenia dawkowania wynikające z interakcji z produktem INCIVO. Zalecenia te opierają się na wynikach badań interakcji (zaznaczone symbolem *) lub na prognozach interakcji wynikających ze spodziewanego nasilenia interakcji i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty skuteczności. Większość badań dotyczących interakcji lekowych przeprowadzono z telaprewirem w dawce 750 mg podawanej co 8 godzin. Ponieważ w schemacie 1 125 mg dwa razy na dobę uzyskiwana jest ta sama dawka dobową i podobna ekspozycja na telaprewir, więc oczekuje się, że odpowiednie interakcje lekowe będą podobne.

Kierunek strzałki (↑ = zwiększenie, ↓ = zmniejszenie, ↔ = bez zmiany) dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 80-125%.

Tabela 2. INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENIA DOTYCZĄCE DAWKOWANIA		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
alfentanyl fentanyl	↑ alfentanyl ↑ fentanyl	Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej) podczas jednoczesnego podawania telaprewiru z alfentanylem lub fentanylem, w tym z doustnymi, podjęzykowymi, donosowymi i przezskórnymi lub przezśluzówkowymi produktami fentanylem o przedłużonym uwalnianiu, szczególnie stosowanymi w początkowym okresie leczenia. Konieczne może być dostosowanie dawki fentanylem i alfentanylem. Przewiduje się, iż najbardziej istotne działania niepożądane występują po podaniu doustnych, donosowych i podjęzykowych/podjęzykowych produktów fentanylem.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
lidokaina (podawana dożylnie)	↑ lidokaina hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta, jeśli lidokainę podaje się dożylnie w leczeniu ostrych arytmii komorowych.
digoksyna*	↑ digoksyna AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) wpływ na transport P-gp w jelitach	W początkowym okresie digoksynę należy przepisywać w możliwie najmniejszej dawce. Stężenia digoksyny w surowicy należy kontrolować, aby można było odpowiednio dostosować dawkę w celu osiągnięcia pożądanego działania klinicznego.
ANTYBIOTYKI		
klarytromycyna erytromycyna telitromycyna troleandomycyna	↑ telaprewir ↑ antybiotyki hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta podczas jednoczesnego podawania z INCIVO. Stwierdzono wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes u pacjentów stosujących klarytromycynę i erytromycynę. Obserwowano wydłużenie odstępu QT u pacjentów stosujących telitromycynę (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWKŁĄKZEPOWE		
warfaryna	↑ lub ↓ warfaryna modulowanie aktywności enzymów metabolicznych	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas jednoczesnego przyjmowania z telaprewirem.
dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprewir wpływ na transport P-gp w jelitach	Należy zachować ostrożność, kontrolować parametry laboratoryjne i obserwować stan kliniczny pacjenta.

LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
karbamazepina *	↓ telaprewir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepina AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) indukcja CYP3A przez karbamazepinę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z karbamazepiną jest przeciwwskazane.
fenytoina*	↓ telaprewir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenytoina AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) indukcja CYP3A przez fenytoinę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z fenytoiną jest przeciwwskazane.
fenobarbital	↓ telaprewir ↑ lub ↓ fenobarbital indukcja CYP3A przez fenobarbital, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z fenobarbitalem jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
escitalopram*	↔ telaprewir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mechanizm działania nieznany	Znaczenie kliniczne nieznane. Podczas podawania jednocześnie z telaprewirem może być konieczne zwiększenie dawki.
trazodon	↑ trazodon hamowanie CYP3A	Jednoczesne stosowanie może prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie. Jeśli trazodon jest stosowany z telaprewirem, to należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie mniejszych dawek trazodonu.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
metformina	↑ metformina hamowanie MATE-1 i MATE2-K	Zaleca się dokładną obserwację skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy, podczas rozpoczynania i przerywania stosowania produktu INCIVO u pacjentów otrzymujących metforminę. Może być konieczne dostosowanie dawki metforminy.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
domperidon	↑ domperidon hamowanie CYP3A	Należy unikać jednoczesnego podawania domperidonu z produktem INCIVO (patrz punkt 4.4).

LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
ketokonazol* itrakonazol pozakonazol worykonazol	↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03) ↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33) ↑ telaprewir (z ketokonazolem 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41) ↑ itrakonazol ↑ pozakonazol ↑ lub ↓ worykonazol Hamowanie CYP3A. Ze względu na wiele enzymów biorących udział w metabolizmie worykonazolu trudno przewidzieć interakcje z telaprewirem.	Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie zaleca się dużych dawek itrakonazolu (> 200 mg/d) ani ketokonazolu (> 200 mg/d). Podczas jednoczesnego podawania z itrakonazolem, posakonazolem lub worykonazolem, należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta. Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes notowano u pacjentów stosujących worykonazol i pozakonazol. Wydłużenie odstępu QT notowano u pacjentów stosujących ketokonazol (patrz punkt 4.4). Nie należy podawać worykonazolu pacjentom otrzymującym telaprewir, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia jego zastosowanie.
LEKI PRZECIW DNIĘ MOCZANOWEJ		
kolchicyna	↑ kolchicyna hamowanie CYP3A	Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem INCIVO, ze względu na ryzyko szkodliwego działania kolchicyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby zaleca się przerwanie stosowania kolchicyny lub tylko ograniczenie leczenia kolchicyną i zmniejszenie dawki.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
ryfabutyna	↓ telaprewir ↑ ryfabutyna indukcja CYP3A przez ryfabutynę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Telaprewir może być mniej skuteczny ze względu na zmniejszone stężenia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfabutyny i telaprewiru.
ryfampicyna*	↓ telaprewir AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ ryfampicyna indukcja CYP3A przez ryfampicynę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE		
kwetiapina	Oczekuje się zwiększenia stężeń kwetiapiny z powodu hamowania CYP3A przez telaprewir.	Jednoczesne podawanie produktu INCIVO i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny w osoczu może prowadzić do śpiączki.

BENZODIAZEPINY		
alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Znaczenie kliniczne nieznane.
midazolam podawany pozajelitowo*	↑ midazolam (iv.) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	Jednoczesne podawanie leków powinno odbywać się w warunkach umożliwiających: obserwację stanu klinicznego pacjenta oraz właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć zmniejszenie dawki midazolamu podawanego pozajelitowo, szczególnie gdy podawana jest więcej niż jedna dawka.
midazolam podawany doustnie*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	Jednoczesne stosowanie doustne midazolamu lub triazolamu z telaprewirem jest przeciwwskazane.
triazolam podawany doustnie	↑ triazolam hamowanie CYP3A	
zolpidem (niebenzodiazepinowy lek uspokajający)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mechanizm działania nieznany	Znaczenie kliniczne nieznane. W celu utrzymania skuteczności może być konieczne zwiększenie dawki zolpidemu.
ANTAGONIŚCI WAPNIA		
amlodypina*	↑ amlodypina AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) hamowanie CYP3A	Zaleca się zachowanie ostrożności i rozważenie zmniejszenia dawki amlodypiny. Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta.
diltiazem felodypina nikardypina nifedypina nizoldypina werapamil	↑ antagoniści wapnia hamowanie CYP3A i (lub) wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
ANTAGONIŚCI CCR5		
marawirok*	↑ marawirok AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Jest mało prawdopodobne, by jednocześnie podawany marawirok wpływał na stężenia telaprewiru (na podstawie danych historycznych i szlaków eliminacji telaprewiru).	Marawirok w dawce 150 mg dwa razy na dobę, jeśli jest stosowany w skojarzeniu z telaprewirem.
KORTYKOSTEROIDY		
deksametazon podawany ogólnie	↓ telaprewir indukcja CYP 3A	Podczas jednoczesnego podawania może nastąpić utrata skuteczności telaprewiru. Dlatego należy zachować ostrożność lub rozważyć alternatywne leczenie.
flutykazon budezonid podawanie w inhalacji lub donosowo	↑ flutykazon ↑ budezonid hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z telaprewirem flutykazonu ani budezonidu, chyba że możliwe korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów.

ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
bozentan	↑ bozentan ↓ telaprewir indukcja CYP3A przez bozentan, hamowanie CYP3A i polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) przez telaprewir	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV (PI)		
atazanawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanawir AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) hamowanie CYP3A przez telaprewir	Przy tym skojarzeniu często występuje hiperbilirubinemia. Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta i kontrolę laboratoryjną w celu wykrycia hiperbilirubinemii (patrz punkt 4.4 i 4.8).
darunawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunawir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mechanizm działania nieznany	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i darunawiru z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
fosamprenawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenawir AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) mechanizm działania nieznany	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i fosamprenawiru z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
lopinawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinawir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) mechanizm działania nieznany	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i lopinawiru z rytonawirem (patrz punkt 4.4).

LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY		
efawirenz*	↓ telaprewir dawka 1125 mg co 8 godzin (odpowiada dawce 750 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,73-0,92) C_{max} 0,86 (0,76-0,97) C_{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efawirenz (+ TVR 1125 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,74-0,90) C_{max} 0,76 (0,68-0,85) C_{min} 0,90 (0,81-1,01) indukcja CYP3A przez efawirenz	Jeśli stosowane jednocześnie, należy podawać 1125 mg telaprewiru co 8 godzin (patrz punkt 4.4).
fumaran tenofowiru dizoproksylu*	↔ telaprewir AUC 1,00 (0,94-1,07) C_{max} 1,01 (0,96-1,05) C_{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofowir AUC 1,30 (1,22-1,39) C_{max} 1,30 (1,16-1,45) C_{min} 1,41 (1,29-1,54) wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy nasilić kontrolę stanu klinicznego pacjenta i parametrów laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).
abakawir zydowudyna	nie badano	Nie można wykluczyć wpływu telaprewiru na UDP-glukuronylotransferazy i może to wpływać na stężenie abakawiru lub zydowudyny w osoczu.
etrawiryna*	↓ telaprewir 750 mg co 8 godzin AUC 0,84 (0,71-0,93) C_{max} 0,90 (0,79-1,02) C_{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etrawiryna (+ TVR 750 mg co 8 godzin) AUC 0,94 (0,85-1,04) C_{max} 0,93 (0,84-1,03) C_{min} 0,97 (0,86-1,10)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.
rylpiwiryna*	↓ telaprewir 750 mg co 8 godzin AUC 0,95 (0,76-1,18) C_{max} 0,97 (0,79-1,21) C_{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rylpiwiryna (+ TVR 750 mg co 8 godzin) AUC 1,78 (1,44-2,20) C_{max} 1,49 (1,20-1,84) C_{min} 1,93 (1,55-2,41)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.
INHIBITORY INTEGRAZY		
raltegrawir*	↔ telaprewir AUC 1,07 (1,00-1,15) C_{max} 1,07 (0,98-1,16) C_{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegrawir AUC 1,31 (1,03-1,67) C_{max} 1,26 (0,97-1,62) C_{min} 1,78 (1,26-2,53)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.

INHIBITORY REDUKTAZY HMG Co-A		
atorwastatyna*	↑ atorwastatyna AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) hamowanie CYP3A i OATP przez telaprewir	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i telaprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
fluwastatyna pitawastatyna prawastatyna rozuwastatyna	↑ statyna hamowanie CYP3A i OATP przez telaprewir	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta. Inhibitory reduktazy HMG-CoA są przeciwwskazane do stosowania z produktem INCIVO, patrz punkt 4.3
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
etynyloestradiol* noretysteron*	↓ etynyloestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretysteron AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mechanizm działania nieznany	Jeśli jednocześnie z telaprewirem stosuje się hormonalne środki antykoncepcyjne, zaleca się stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji. Należy obserwować, czy u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą zawierającą estrogeny nie występują objawy kliniczne wynikające z niedoboru estrogenu. Patrz punkty 4.4 i 4.6.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
cyklosporyna* takrolimus* syrolimus	↑ cyklosporyna AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4) ** C _{max} 9,35 (6,73-13,0) ** ↑ syrolimus ↑ telaprewir **wzliczono na podstawie danych uzyskanych przy zmniejszonej dawce hamowanie CYP3A, hamowanie białek transportowych	Konieczne będzie znaczne zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych z wydłużeniem lub bez wydłużenia odstępu między kolejnymi dawkami. Podczas jednoczesnego podawania z telaprewirem zaleca się dokładne kontrolowanie czynności nerek, stężenia leku immunosupresyjnego we krwi i jego działań niepożądanych. Takrolimus może wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.4).
AGONIŚCI BETA RECEPTORÓW STOSOWANE WZIEWNIE		
salmeterol	↑ salmeterol hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i telaprewiru. Może to powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym: wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i tachykardię zatokową (patrz punkt 4.4).
LEKI POBUDZAJĄCE WYDZIELANIE INSULINY		
repaglinid	↑ repaglinid hamowanie OATP przez telaprewir	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.

OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
metadon*	↓ R-metadon AUC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Brak wpływu na niezwiązany R-metadon. Wyparcie metadonu z białek osoczowych.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki metadonu podczas rozpoczynania podawania razem z telaprewirem. Jednak zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta, gdyż u niektórych pacjentów może być konieczna korekta dawki metadonu w leczeniu podtrzymującym. Podczas stosowania metadonu stwierdzano wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes (patrz punkt 4.4). Należy kontrolować EKG na początku i regularnie w trakcie leczenia telaprewirem.
buprenorfina*	↔ buprenorfina AUC 0,96 (0,84-1,10) C _{max} 0,80 (0,69-0,93) C _{min} 1,06 (0,87-1,30)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny podczas podawania razem z telaprewirem.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
sildenafil tadalafil wardenafil	↑ inhibitory PDE-5 hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego podawania sildenafilu lub wardenafilu z telaprewirem. Tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji może być stosowany w pojedynczej dawce nieprzekraczającej 10 mg na 72 godziny, z zachowaniem ostrożności i nasileniem obserwacji ewentualnych działań niepożądanych tadalafilu. Jednoczesne stosowanie sildenafilu lub tadalafilu z telaprewirem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
esomeprazol*	↔ telaprewir AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Inhibitory pompy protonowej mogą być stosowane bez konieczności modyfikacji dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu INCIVO u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić szkodliwy wpływ na reprodukcję u ludzi (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania INCIVO w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące peginterferonu alfa i rybawiryny obowiązują podczas leczenia skojarzonego, ponieważ produkt INCIVO zawsze stosuje się jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Z powodu skojarzonego leczenia produktem INCIVO z peginterferonem alfa i rybawiryną konieczne jest, aby pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak również pacjenci i ich partnerki stosowali w tym okresie dwie skuteczne metody antykoncepcji. Po zakończeniu leczenia produktem INCIVO należy przestrzegać opisanych poniżej zaleceń dotyczących antykoncepcji zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą nie być w pełni skuteczne podczas i do dwóch miesięcy po zakończeniu przyjmowania INCIVO (patrz punkt 4.5).

W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem INCIVO hormonalne środki antykoncepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego rybawiryny i peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Telaprewir i jego główny metabolit przenika do mleka szczurów (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy telaprewir przenika do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwe wystąpienie u karmionych piersią dzieci działań niepożądanych wywołanych skojarzonym stosowaniem peginterferonu alfa i rybawiryny. Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu produktu INCIVO na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

INCIVO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzano badań nad wpływem produktu INCIVO na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących produkt INCIVO stwierdzano omdlenia i retinopatię, co należy brać pod uwagę oceniając zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu INCIVO opisano na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych II i III fazy (zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych), obejmujących 3441 pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu produktem INCIVO oraz zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Produkt INCIVO zawsze podaje się jednocześnie z peginterferonem alfa i rybawiryną. Działania niepożądane związane z opisywanymi produktami leczniczymi podano w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu ($\geq$ stopnia 2) była większa w grupie otrzymującej INCIVO niż w grupie przyjmującej placebo.

Podczas fazy stosowania produktu INCIVO lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej drugiego stopnia w grupie otrzymującej INCIVO (częstość $\geq 5,0\%$) były: niedokrwistość, wysypka, świąd, nudności i biegunka.

Podczas fazy stosowania produktu INCIVO lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej trzeciego stopnia w grupie otrzymującej INCIVO (częstość $\geq 1,0\%$) były: niedokrwistość, wysypka, małopłytkowość, limfopenia, świąd i nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu INCIVO przedstawiono w tabeli 3.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane produktu INCIVO (w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną) u pacjentów z zakażeniem HCV, obserwowane w badaniach klinicznych^a i po wprowadzeniu produktu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Kategoria częstości	Działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość
	często	trombocytopenia ^b , limfopenia ^b
Zaburzenia endokrynologiczne	często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	hiperurykemia ^b , hipokaliemia ^b
	niezbyt często	dna moczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenia smaku, omdlenie
Zaburzenia oka	niezbyt często	retinopatia
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy
	często	świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu
	niezbyt często	zapalenie odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	hiperbilirubinemia ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	świąd, wysypka
	często	wypysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca
	niezbyt często	osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), pokrzywka
	rzadko	SJS, TEN, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^b , azotemia przednerkowa z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku

^a badania fazy 2 i 3 z kontrolą placebo (zbiorcze dane) obejmowały 1346 pacjentów zakażonych HCV

^b częstości występowania na podstawie częstości zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (patrz również *Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych* poniżej)

W analizie dodatkowego badania C211 stwierdzono, że profil bezpieczeństwa terapii produktem INCIVO w dawce 1 125 mg podawanej dwa razy na dobę był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących skojarzoną terapię produktem INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin. Nie odnotowano żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych o co najmniej umiarkowanym nasileniu (stopnia ≥ 2), stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej i uznane za działania niepożądane na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych II i III fazy z kontrolą placebo, zaobserwowane u pacjentów zakażonych wirusem HCV, otrzymujących produkt INCIVO w leczeniu skojarzonym.

Tabela 4: Wybrane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (DAIDS^a stopnia ≥ 2) stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej i uznane za działania niepożądane na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych II i III fazy z kontrolą placebo, zaobserwowane u pacjentów zakażonych wirusem HCV, otrzymujących produkt INCIVO w leczeniu skojarzonym

		Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Zwiększenie^b				
	stężenie kwasu moczowego	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($> 15,0$ mg/dl)
	stężenie bilirubiny	13,6% (1,6-2,5 $\times$ GGN)	3,6% (2,6-5,0 $\times$ GGN)	0,3% ($> 5,0 \times$ GGN)
	stężenie cholesterolu całkowitego	15,4% (6,20–7,77 mmol/l 240–300 mg/dl)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	ND
	stężenie lipoprotein małej gęstości	6,9% (4,13–4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	ND
	stężenie kreatyniny	0,9% (1,4–1,8 $\times$ GGN)	0,2% (1,9-3,4 $\times$ GGN)	0% ($> 3,4 \times$ GGN)
Zmniejszenie^b				
	stężenie hemoglobiny	27,0% (9,0-9,9 g/dl lub jakiejkolwiek zmniejszenie 3,5-4,4 g/dl)	31,1% (7,0-8,9 g/dl lub jakiejkolwiek zmniejszenie $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ($< 7,0$ g/dl)
	liczba płytek krwi	24,4% (50 000–99 999/mm ³)	2,8% (25 000–49 999/mm ³)	0,2% ($< 25 000$ /mm ³)
	całkowita liczba limfocytów	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350 /mm ³)
	stężenie potasu	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($< 2,0$ mEq/l)

ND = nie dotyczy, GGN = górna granica normy

^a W zbiorczym zestawie danych badań laboratoryjnych zastosowano tabelę DAIDS (ang.: The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events) wersja 1.0, grudzień 2004.

^b Częstość występowania wyliczono na podstawie liczby pacjentów dla każdego parametru.

W okresie do 24 tygodni większość wyników badań laboratoryjnych powraca do wartości obserwowanych podczas stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny, z wyjątkiem liczby płytek krwi, która do 48. tygodnia utrzymuje się na poziomie niższych wartości niż obserwowane podczas stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi występuje bardzo często podczas leczenia produktem INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Po zakończeniu terapii INCIVO stężenia kwasu moczowego zazwyczaj zmniejszają się w ciągu następnych 8 tygodni i są porównywalne z wartościami obserwowanymi u pacjentów otrzymujących tylko peginterferon alfa i rybawirynę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

Podczas skojarzonej terapii produktem INCIVO zgłaszano przypadki ciężkich, mogących zagrażać życiu i prowadzących do zgonu reakcji skórnych, m.in.: DRESS, SJS i TEN (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych z zastosowaniem placebo badaniach klinicznych II i III fazy całkowita częstość występowania i stopień ciężkości wysypki zwiększały się podczas leczenia produktem INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Podczas leczenia produktem INCIVO zgłaszano

przypadki wysypki (o wszystkich stopniach ciężkości) u 55% pacjentów otrzymujących produkt INCIVO w leczeniu skojarzonym oraz u 33% pacjentów przyjmujących peginterferon alfa i rybawirynę.

W ponad 90% przypadków wysypka miała nasilenie lekkie lub umiarkowane. Wysypka zgłaszana podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO była zazwyczaj określana jako wysypka świądowa, wypryskowa i obejmowała mniej niż 30% powierzchni ciała. W połowie przypadków wysypka zaczynała się w ciągu pierwszych 4 tygodni, ale podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO wysypka może pojawić się w dowolnym okresie leczenia. Jeśli nasilenie wysypki jest lekkie lub umiarkowane, przerwanie leczenia skojarzonego produktem INCIVO nie jest konieczne.

Zalecenia dotyczące kontrolowania wysypki i przerywania stosowania produktu INCIVO, rybawiryny i peginterferonu alfa - patrz punkt 4.4. Jeśli u pacjenta wystąpiła wysypka o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, należy kontrolować, czy nie następuje progresja objawów. Jednak progresja nie występowała często (mniej niż 10%). W badaniach klinicznych większość pacjentów otrzymywała leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy stosowane miejscowo. Poprawa następuje po zakończeniu lub przerwaniu podawania produktu INCIVO, jednak może upłynąć kilka tygodni zanim objawy wysypki ustąpią.

Niedokrwistość

W badaniach klinicznych II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, niedokrwistość (wszystkie stopnie ciężkości) zgłaszano u 32,1% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu produktem INCIVO oraz u 14,8% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę. W celu leczenia niedokrwistości zmniejszano dawkę rybawiryny. Zmniejszenia dawki rybawiryny z powodu niedokrwistości było konieczne u 21,6% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu produktem INCIVO, a u 9,4% pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa i rybawirynę. Podawanie leków stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) na ogół nie było dopuszczalne i stosowano je tylko u 1% pacjentów w badaniach klinicznych II i III fazy. W badaniach klinicznych II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, przetaczanie krwi podczas okresu podawania INCIVO (placebo) zgłaszano u 2,5% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone INCIVO i u 0,7% pacjentów otrzymujących tylko peginterferon alfa i rybawirynę. Częstości przetoczeń w całym czasie trwania badań wynosiły odpowiednio 4,6% i 1,6%. W badaniach klinicznych II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, z powodu niedokrwistości u 1,9% pacjentów przerwano tylko podawanie produktu INCIVO, u 0,9% pacjentów leczenie skojarzone produktem INCIVO, a u 0,5% pacjentów podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny (patrz punkt 4.4).

Przedmiotowe i podmiotowe objawy dotyczące odbytnicy i odbytu

W badaniach klinicznych większość tych objawów (np. żylaki odbytu, dyskomfort w okolicy odbytnicy i odbytu, świąd odbytu i pieczenie w odbytnicy) miała nasilenie lekkie lub umiarkowane. Bardzo niewiele prowadziło do przerwania leczenia i ustępowało po zakończeniu podawania produktu INCIVO.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-1

Całkowity profil bezpieczeństwa produktu INCIVO u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 (zarówno u stosujących jak i niestosujących leki przeciwretrowirusowe był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów tylko z zakażeniem HCV, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących atazanawir z rytonawirem, u których często występowało przemijające zwiększenie stężeń niezwiązanej bilirubiny (w tym stopnia 3. do 4.) od tygodnia 2., które powracały do wartości zbliżonych do początkowych do tygodnia 12. (patrz punkt 4.4).

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby bez marskości

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu INCIVO u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów z zakażeniem HCV-1 po przeszczepieniu wątroby, którzy otrzymywali ustalone schematy leków immunosupresyjnych, takrolimusu lub cyklosporyny A, był zazwyczaj podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania produktu INCIVO u pacjentów nie poddawanych przeszczepieniom wątroby, chociaż podczas fazy leczenia produktem INCIVO częściej zgłaszano niedokrwistość (55,4%

vs. 32,1% w zbiorczych badaniach bezpieczeństwa fazy 2-3). W celu opanowania niedokrwistości, w czasie rozpoczynania leczenia produktem INCIVO stosowano mniejszą dawkę początkową rybawiryny (600 mg/dobę); podczas całej fazy leczenia dawkę rybawiryny dalej zmniejszono u 36,5% pacjentów, 41,9% otrzymywało leki stymulujące erytropoezę, a u 21,6% zastosowano przetoczenia krwi (patrz punkty 4.4 i 4.5, leki immunosupresyjne).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu INCIVO u dzieci w wieku do 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największa udokumentowana dawka produktu INCIVO, podawana co 8 godzin przez 4 dni zdrowym ochotnikom, wynosiła 1 875 mg. W tym badaniu następujące działania niepożądane zgłaszano częściej podczas podawania 1 875 mg co 8 godzin niż podczas podawania 750 mg co 8 godzin: nudności, bóle głowy, biegunka, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku i wymioty.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu INCIVO.

Postępowanie po przedawkowaniu produktu INCIVO polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Należy usunąć niewchłoniętą substancję czynną przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli jest to wskazane. Płukanie żołądka można wykonać tylko w ciągu godziny od przyjęcia leku. Podanie węgla aktywowanego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej.

Nie wiadomo czy telaprewir może być usuwany za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AE11.

Mechanizm działania

Telaprewir jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3•4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa.

Badania *in vitro*

Działanie telaprewiru przeciwko HCV

W badaniu replikonu podtypu 1b HCV, wartość IC₅₀ telaprewiru przeciwko szczepom typu dzikiego HCV wynosiła 0,354 µM, podobnie jak w badaniu wirusa zakaźnego podtypu 1a, gdzie wartość IC₅₀ wynosiła 0,28 µM.

Oporność

W badaniu replikonu za pomocą ukierunkowanej mutagenyzy oceniano warianty HCV związane z niepowodzeniem leczenia przeciwwirusowego lub z nawrotem. Warianty V36A/M, T54A/S, R155K/T i A156S charakteryzowały się niższymi poziomami oporności *in vitro* na telaprewir (3- do 25-krotne zwiększenie wartości IC₅₀ telaprewiru), a warianty A156V/T i V36M+R155K

charakteryzowały się wyższymi poziomami oporności *in vitro* na telaprewir (> 25-krotne zwiększenie wartości IC₅₀ telaprewiru). W badaniu wariantów replikonów otrzymywane z pochodzących od pacjentów sekwencji otrzymywano podobne wyniki.

Zdolność replikacji *in vitro* wariantów opornych na telaprewir była mniejsza niż wirusów typu dzikiego.

Oporność krzyżowa

Warianty oporne na telaprewir badano pod względem oporności krzyżowej, z zastosowaniem typowych inhibitorów proteazy w systemie replikonów HCV. Replikony z pojedynczymi podstawieniami w pozycjach 155 lub 156 i warianty z podwójnymi podstawieniami w pozycjach 36 i 155 wykazały oporność krzyżową na wszystkie inhibitory proteazy badane z szerokim zakresem wrażliwości. Wszystkie oceniane warianty oporne na telaprewir pozostawały całkowicie wrażliwe na interferon alfa, rybawirynę i typowe nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory polimerazy HCV w systemie replikonu. Brak danych klinicznych dotyczących powtórnie leczonych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie oparte na inhibitorze proteazy HCV NS3•4A, takim jak telaprewir, ani nie ma danych o powtarzanych cyklach leczenia telaprewirem.

Wyniki wirusologicznych badań klinicznych

W badaniach klinicznych II i III fazy z telaprewirem, u pacjentów wcześniej nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie było nieskuteczne, rzadko występowały w punkcie wyjścia (przed leczeniem) warianty z dominującą opornością na telaprewir (V36M, T54A i R155K < 1% i T54S 2,7%). Dominująca na początku oporność na telaprewir nie wyklucza powodzenia leczenia telaprewirem, peginterferonem alfa i rybawiryną. Wpływ głównych wariantów opornych na telaprewir w punkcie wyjścia jest prawdopodobnie większy u pacjentów ze słabą odpowiedzią na interferon, jak również u pacjentów z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi.

Wśród całkowitej liczby 1 169 pacjentów leczonych schematem T12/PR w badaniu klinicznym fazy III, u 215 osób wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w czasie terapii (n = 125) lub nawrót (n = 90). W oparciu o populacyjną analizę sekwencyjną HCV, wśród tych 215 pacjentów wykryto powstanie wariantów HCV opornych na telaprewir u 105 (84%) pacjentów z niepowodzeniami wirusologicznymi i u 55 (61%) pacjentów z nawrotami, a wirus typu dzikiego został wykryty u 15 (12%) pacjentów z niepowodzeniami wirusologicznymi i u 24 (27%) pacjentów z nawrotami. Analiza sekwencyjna nie była dostępna dla 16 (7%) pacjentów. Analizy sekwencyjne wariantów opornych na telaprewir zidentyfikowały podstawienia w 4 pozycjach w regionie NS3-4A proteazy, zbieżne z mechanizmem działania telaprewiru (V36A/M, T54A/S, R155K/T, i A156S/T/V). W badaniu klinicznym III Fazy C211 nie stwierdzono różnicy typu wykrytych wariantów pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących telaprewir w dawce 1125 mg dwa razy na dobę a pacjentami otrzymującymi telaprewir w dawce 750 mg co 8 godzin. Oporne na telaprewir warianty stwierdzono w czasie niepowodzenia u podobnego odsetka pacjentów z obu grup. Niepowodzenia wirusologiczne podczas leczenia telaprewirem były głównie związane z wariantami o wyższym poziomie oporności, a nawroty były głównie związane z wariantami o niższym poziomie oporności lub z wirusem typu dzikiego.

U pacjentów z genotypem 1a HCV występowały głównie pojedyncze lub skojarzone warianty V36M i R155K, podczas gdy u pacjentów z genotypem 1b HCV występowały głównie warianty V36A, T54A/S i A156S/T/V. Różnica ta wynika prawdopodobnie z wyższej bariery genetycznej na podstawienia V36M i R155K dla genotypu 1b niż genotypu 1a. Wśród pacjentów leczonych telaprewirem, niepowodzenia wirusologiczne w trakcie terapii były częstsze u pacjentów z genotypem 1a niż z genotypem 1b i częstsze u pacjentów bez wcześniejszej całkowitej odpowiedzi niż w innych grupach (nieleczeni, leczeni z nawrotem, leczeni z częściową odpowiedzią; patrz punkt 5.1, Doświadczenie kliniczne, Skuteczność u dorosłych wcześniej leczonych).

Profil oporności stwierdzony w badaniu HPC3008 u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 był podobny do profilu oporności u pacjentów zakażonych tylko HCV.

Profil oporności stwierdzony w badaniu HPC3006 u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów z zakażeniem HCV-1 po przeszczepieniu wątroby, którzy otrzymywali ustalone schematy leków immunosupresyjnych takrolimus lub cyklosporyny A był podobny do profilu oporności u pacjentów z zakażeniem HCV nie poddawanych przeszczepieniom wątroby.

Analiza obserwacji pacjentów leczonych INCIVO, u których nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wykazała, że populacja wirusa typu dzikiego zwiększa się, a populacja wariantów opornych na telaprewir staje się z czasem niewykrywalna po zakończeniu leczenia telaprewirem. W badaniach III fazy numer 108, 111 i C216, wśród łącznie 255 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów, u których warianty oporne na telaprewir pojawiły się w trakcie leczenia, u 152 (60%) pacjentów nie wykryto już opornych wariantów w populacyjnej analizie sekwencyjnej (mediana obserwacji 10 miesięcy). Z 393 opornych wariantów wykrytych u 255 pacjentów, nie wykrywano już następujących wariantów: 68% z NS3-36, 84% z NS3-54, 59% z NS3-155, 86% z NS3-156 i 52% z NS3-36M+NS3-155K.

Spośród 98 pacjentów wcześniej nieleczonych i lub u których wcześniejsze leczenie było nieskuteczne, poddawanych leczeniu produktem INCIVO w badaniu II lub III fazy, u których nie uzyskano SVR, nie wykryto już wariantów opornych na telaprewir u 85% (83/98) pacjentów podczas badania kontrolnego (ang. follow-up study), z medianą obserwacji 27,5 miesięcy. Klonalna analiza sekwencyjna podgrupy pacjentów z dzikim typem wirusa HCV według sekwencjonowania populacji ($n = 20$), porównująca częstość występowania opornych wariantów przed rozpoczęciem leczenia telaprewirem i podczas fazy obserwacji, wykazała, że wielkość populacji wariantu HCV powróciła u wszystkich badanych do wartości przed leczeniem. Mediana czasu do uzyskania niewykrywalności w sekwencjonowaniu populacyjnym wariantów opornych na telaprewir była większa dla wariantów NS3-36 (6 miesięcy), NS3-155 (9 miesięcy) i NS3-36M+NS3-155K (12 miesięcy), głównie stwierdzanych u pacjentów z genotypem 1a, niż dla wariantów NS3-54 (2 miesiące) i NS3-156 (3 miesiące), głównie stwierdzanych u pacjentów z genotypem 1b.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu INCIVO u pacjentów z genotypem 1 wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C były oceniane w czterech badaniach III fazy: w trzech u wcześniej nieleczonych i w jednym u wcześniej leczonych pacjentów (z nawrotami, częściową odpowiedzią i z całkowitym brakiem odpowiedzi). U pacjentów uczestniczących w tych badaniach: 108, 111 i C216, stwierdzano wyrównaną czynność wątroby, wykrywalną wiramię RNA HCV oraz potwierdzenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w badaniu histopatologicznym. Jeśli inaczej nie podano, produkt INCIVO był stosowany w dawkach 750 mg co 8 godzin. Dawka peginterferonu alfa-2a wynosiła 180 µg/tydzień, a dawka rybawiryny wynosiła 1 000 mg/dobę (pacjenci o masie ciała < 75 kg) lub 1 200 mg/dobę (pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg). Miano RNA HCV w osoczu było mierzone testem HCV COBAS® TaqMan® (wersja 2.0), stosowanym łącznie z zestawem *High Pure System* (HPS). Test miał limit ilościowy niższy niż 25 j.m./ml.

W opisie wyników badań III fazy 108, 111 i C216 SVR określano jako wyleczenie wirusologiczne, definiowano na podstawie oceny RNA HCV w 72. tygodniu badania, biorąc ostatni pomiar z tego okresu. W razie braku danych z 72. tygodnia brano ostatnie dane RNA HCV z obserwacji od 12. tygodnia. Ponadto do określenia SVR zastosowano limit ilościowy 25 j.m./ml.

W opisie wyników badań III fazy C211, HPC3008 i HPC3006, SVR12 określano jako wyleczenie wirusologiczne, definiowano na podstawie oceny RNA HCV poniżej limitu ilościowego 25 j.m./ml, biorąc ostatni pomiar obserwacji okresu 12 tygodni po planowanym zakończeniu leczenia.

Skuteczność u dorosłych wcześniej nieleczonych

Badanie C211

Badanie C211 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy przeprowadzonym u wcześniej nieleczonych pacjentów, których przydzielono losowo do jednej z dwóch grup otrzymujących: INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin [T12(q8h)/PR] lub INCIVO w dawce 1125 mg dwa razy na dobę [T12(b.i.d.)/PR] w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną. Głównym celem było

wykazanie niegorszych rezultatów schematu (ang. *noninferiority*) T12(b.i.d.)/PR od T12(q8h)/PR. Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną. W 12. tygodniu zakończono podawanie produktu INCIVO, a pacjenci kontynuowali przyjmowanie peginterferonu alfa-2a i rybawiryny. Całkowity czas leczenia ustalano na podstawie indywidualnej odpowiedzi wirusologicznej pacjentów podczas leczenia. Jeśli pacjent osiągał nieoznaczalne miano RNA HCV (cel niewykryty) w 4. tygodniu, całkowity czas leczenia wynosił 24 tygodnie. W innym razie całkowity czas leczenia wynosił 48 tygodni.

Mediana wieku 740 włączonych do badania pacjentów wyniosła 51 lat (zakres: 18 do 70); 60% pacjentów to mężczyźni; 21% miało indeks masy ciała $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pc.; 5% było rasy czarnej; 2% to Azjaci; 85% miało początkowe miano RNA HCV $\geq 800\,000 \text{ j.m./ml}$; 15% miało włóknienie pomostowe; 14% miało marskość wątroby; 57% miało genotyp 1a HCV; a 43% miało genotyp 1b HCV.

Odsetek SVR12 dla grupy T12(b.i.d.)/PR wyniósł 74% (274/369) w porównaniu do 73% (270/371) w grupie T12(q8h)/PR z 95% przedziałem ufności różnicy: -4,9%; 12,0%. Dolny próg 95% CI (-4,9%) był większy niż ustalony wcześniej margines *noninferiority* wynoszący -11% i dlatego udowodniono *noninferiority* schematu T12(b.i.d.)/PR wobec T12(q8h)/PR. Tabela 5 pokazuje odsetki odpowiedzi dla grupy T12(b.i.d.)/PR i T12(q8h)/PR.

Tabela 5: Odsetki odpowiedzi: Badanie C211		
Rezultat leczenia	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
Nieoznaczalne RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniu 4. ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
Nieoznaczalne RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12.	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR u pacjentów z nieoznaczalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12.	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR u pacjentów, które nie osiągnęły nieoznaczalnego RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12.	45% (56/125)	45% (61/137)
Pacjenci bez SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Nawrót ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Inne ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO w dawce 1125 mg dwa razy na dobę przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni;

T12(q8h)/PR: INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni

^a Pacjenci z planowanym całkowitym czasem trwania leczenia 24 tygodnie.

^b Niepowodzenia wirusologiczne w trakcie leczenia obejmują pacjentów, którzy spełnili zdefiniowaną w protokole regułę przerwania leczenia i (lub) mieli przełom wirusologiczny.

^c Nawrót rozpoznawano, gdy wirus RNA HCV podczas planowego końca leczenia wynosił mniej niż 25 j.m./ml, a podczas ostatniego badania i wizyty kontrolnej w tzw. oknie obserwacji SVR była $\geq 25 \text{ j.m./ml}$. Mianownik podczas wyliczania odsetka nawrotów oznacza liczbę pacjentów z odpowiedzią na końcu leczenia (RNA HCV < 25 j.m./ml).

^d Inne obejmują pacjentów z oznaczalnym RNA HCV podczas planowego końca leczenia, lecz które nie miały przełomu wirusologicznego oraz pacjentów bez oceny SVR podczas planowej wizyty.

Tabela 6 pokazuje odsetki SVR wg genotypu IL28B i stopnia włóknienia wątroby w punkcie początkowym.

Tabela 6: Odsetki SVR w podgrupach pacjentów: Badanie C211		
Podgrupa	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Genotyp IL28B		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Początkowe włóknienie wątroby		
Brak lub minimalne	80% (138/172)	79% (140/177)
Włóknienie wrotne	79% (75/95)	80% (68/85)
Włóknienie pomostowe	67% (32/48)	64% (38/59)
Marskość wątroby	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO w dawce 1125 mg dwa razy na dobę przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni;

T12(q8h)/PR: INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni

Badanie numer 108 (ADVANCE)

Badanie numer 108 było badaniem randomizowanym III fazy, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym z zastosowaniem placebo i grupami równoległymi, przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych. Produkt INCIVO podawano przez pierwsze 8 tygodni leczenia (schemat T8/PR) lub przez pierwsze 12 tygodni terapii (schemat T12/PR) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną podawanymi przez 24 lub 48 tygodni. Pacjenci z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. byli leczeni peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 tygodnie, a pacjenci, u których RNA HCV było wykrywalne (cel wykryty) w tygodniach 4. i 12., byli leczeni peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni. W ramieniu kontrolnym z placebo (Pbo/PR) czas trwania leczenia, wynoszący 48 tygodni, był stały; przez pierwsze 12 tygodni zamiast telaprewiru stosowano placebo, a peginterferon alfa-2a oraz rybawirynę stosowano przez 48 tygodni.

Mediana wieku 1 088 zakwalifikowanych do badań pacjentów wynosiła 49 lat (zakres: 18 do 69); 58% pacjentów stanowili mężczyźni; u 23% badanych wskaźnik masy ciała był $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 9% badanych było rasy czarnej; 11% badanych to Hiszpanie lub Latynosi; u 77% badanych początkowe miano RNA HCV było $\geq 800 000 \text{ j.m./ml}$; u 15% badanych występowało włóknienie przesłowe; u 6% badanych stwierdzono marskość wątroby; u 59% badanych stwierdzono genotyp 1a HCV, a u 40% badanych - genotyp 1b HCV.

Odsetek SVR w grupie T8/PR wynosił 72% (261/364) ($P < 0,0001$ w porównaniu do grupy Pbo/PR48). Tabela 7 przedstawia odsetki odpowiedzi w zalecanym leczeniu w grupie T12/PR i grupie Pbo/PR48.

Tabela 7. Odsetki odpowiedzi: badanie numer 108		
Wynik leczenia	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
Niewykrywalne RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR u pacjentów z eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Brak eRVR (RNA HCV wykrywalne)	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR u pacjentów bez eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
RNA HCV < 25 j.m./ml na końcu terapii	82% (299/363)	62% (225/361)
Nawrót	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni;

Pbo/PR: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni

^a $P < 0,0001$; T12/PR w porównaniu do Pbo/PR48. Różnica w odsetkach SVR (95% przedział ufności) pomiędzy grupami T12/PR a Pbo/PR wyniosła 33 (26, 39).

^b 95% przedział ufności

Odsetek SVR był wyższy (bezwzględna różnica co najmniej o 28%) w grupie T12/PR niż w grupie Pbo/PR48, w podgrupach określonych pod względem płci, wieku, rasy, narodowości, wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI), podtypu genotypu HCV, początkowego miana RNA HCV ($< 800\,000$, $\geq 800\,000$ j.m./ml) oraz stopnia włóknienia wątroby. Tabela 8 przedstawia odsetki SVR w podgrupach pacjentów.

Tabela 8. Odsetki SVR w podgrupach pacjentów: badanie numer 108		
Podgrupa	T12/PR	Pbo/PR
Mężczyźni	78% (166/214)	46% (97/211)
Wiek od 45 do ≤ 65 lat	73% (157/214)	39% (85/216)
Rasa czarna	62% (16/26)	29% (8/28)
Hiszpanie lub Latynosi	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Początkowe miano RNA HCV $\geq 800\,000$ j.m./ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV genotyp 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotyp 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Początkowe włóknienie wątroby		
Brak, minimalne lub włóknienie wrotne	82% (237/290)	49% (140/288)
Włóknienie przęsłowe	63% (133/52)	35% (18/52)
Marskość	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni;

Pbo/PR: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni

Badanie numer 111 (ILLUMINATE)

Badanie numer 111 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy, przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych. Badanie zostało zaprojektowane, aby porównać odsetek SVR u pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. leczonych produktem INCIVO przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 tygodnie (schemat T12/PR24) lub 48 tygodni (schemat T12/PR48). Pacjenci badani z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. byli w tygodniu 20. przydzieleni losowo do grup leczonych przez 24 lub 48 tygodni peginterferonem alfa-2a i rybawiryną. Celem pierwszorzędowym była ocena równoważności 24-tygodniowego schematu w porównaniu z 48-tygodniowym schematem u pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12., z zastosowaniem marginesu -10,5%.

Mediana wieku 540 zakwalifikowanych do badania pacjentów wynosiła 51 lat (zakres: 19 do 70); 60% stanowili mężczyźni; u 32% BMI ≥ 30 kg/m²; 14% badanych było rasy czarnej; 10% badanych to Hiszpanie lub Latynosi; u 82% badanych początkowe miano RNA HCV $> 800\,000$ j.m./ml; u 16% badanych występowało włóknienie pomostowe; u 11% - marskość wątroby; u 72% badanych stwierdzono genotyp 1a HCV, a u 27% badanych - genotyp 1b HCV.

W sumie u 352 (65%) pacjentów RNA HCV było niewykrywalne (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. Tabela 9 przedstawia odsetki odpowiedzi. U pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. nie stwierdzono dodatkowych korzyści z wydłużenia do 48 tygodni leczenia peginterferonem alfa-2a i rybawiryną (różnica w odsetku SVR wyniosła 2%; 95% przedział ufności: -4%, 8%).

Tabela 9. Odsetki odpowiedzi: badanie numer 111			
	Pacjenci z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12.		T12/PR Wszyscy pacjenci^a N = 540
Wynik leczenia	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
RNA HCV < 25 j.m./ml na końcu leczenia	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Nawrót	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 tygodnie;

T12/PR48: INCIVO przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni

^a Wszyscy pacjenci – 322 pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. i 218 innych pacjentów leczonych w badaniu (118 z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniu 4. i 12. oraz 100 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu przed tygodniem 20., kiedy następowała randomizacja).

^b 95% przedział ufności

Odsetek SVR wśród pacjentów rasy czarnej wynosił 62% (45/73). Tabela 10 przedstawia odsetki SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby na początku badania.

Tabela 10. Odsetki SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby na początku badania: badanie numer 111			
	Pacjenci z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12.		T12/PR Wszyscy pacjenci^a
Podgrupa	T12/PR24	T12/PR48	
Bez włóknienia, włóknienie minimalne lub wrotne	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Włóknienie przesłowe	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Marskość	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 tygodnie;

T12/PR48: INCIVO przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni

^a Wszyscy pacjenci - 322 pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. i 218 innych pacjentów leczonych w badaniu (118 z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniu 4. i 12. oraz 100 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu przed tygodniem 20., kiedy następowała randomizacja).

Skuteczność u dorosłych wcześniej leczonych

Badanie numer C216 (REALIZE)

Badanie numer C216 było randomizowanym, kontrolowanym z zastosowaniem placebo badaniem III fazy z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym u pacjentów, u których nie uzyskano SVR we wcześniejszym leczeniu peginterferonem alfa-2a i rybawiryną lub peginterferonem alfa-2b i rybawiryną. Do badania zakwalifikowano pacjentów z nawrotem (pacjenci z niewykrywalnym RNA HCV na końcu leczenia schematem opartym na pegylowanym interferonie, lecz u których RNA HCV było wykrywalne w ciągu 24 tygodni późniejszej obserwacji) oraz pacjentów nie odpowiadających (osoby z wykrywalnym RNA HCV w trakcie lub na końcu wcześniejszego leczenia trwającego co najmniej 12 tygodni). Grupa pacjentów nie odpowiadających składała się z dwóch podgrup: z wcześniejszą częściową odpowiedzią (zmniejszenie RNA HCV w tygodniu 12. - większe lub równe 2 log₁₀, lecz nieosiągające niewykrywalności RNA HCV na końcu leczenia peginterferonem i rybawiryną) oraz podgrupa osób z całkowitym brakiem odpowiedzi (zmniejszenie RNA HCV w tygodniu 12. - mniejsze od 2 log₁₀ po wcześniejszym leczeniu peginterferonem i rybawiryną).

Pacjenci zostali przydzieleni losowo w proporcji 2:2:1 do jednej z trzech grup terapeutycznych: równoczesne rozpoczęcie (T12/PR48): INCIVO od dnia 1. do tygodnia 12.; opóźnione rozpoczęcie (T12(DS)/PR48): INCIVO od tygodnia 5. do tygodnia 16.; Pbo/PR48: placebo do tygodnia 16. We wszystkich schematach przez okres 48 tygodni podawano peginterferon alfa-2a i rybawirynę.

Mediana wieku 662 zakwalifikowanych do badania pacjentów wynosiła 51 lat (zakres: 21 do 70); 70% stanowili mężczyźni; u 26% BMI ≥ 30 kg/m²; 5% badanych było rasy czarnej; 11% badanych to Hiszpanie lub Latynosi; u 89% badanych początkowe miano RNA HCV $> 800\,000$ j.m./ml; u 22% badanych występowało włóknienie pomostowe; u 26% - marskość wątroby; u 54% badanych stwierdzono genotyp 1a HCV, a u 46% badanych - genotyp 1b HCV.

Odsetki SVR w grupie T12(DS)/PR wynosiły: 88% (124/141) u osób z wcześniejszym nawrotem, 56% (27/48) u osób z wcześniejszą odpowiedzią częściową i 33% (25/75) u osób z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi. Tabela 11 przedstawia odsetki odpowiedzi w ramionach badania: zalecanego równoczesnego rozpoczęcia (T12/PR48) i Pbo/PR48.

Tabela 11. Odsetki odpowiedzi: badanie numer C216		
Wynik leczenia	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Wcześniejszy nawrót ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Wcześniejsza częściowa odpowiedź ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
RNA HCV < 25 j.m./ml na końcu terapii		
Wcześniejszy nawrót	87% (126/145)	63% (43/68)
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	73% (36/49)	15% (4/27)
Wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi	39% (28/72)	11% (4/37)
Nawrót		
Wcześniejszy nawrót	3% (4/126)	63% (27/43)
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	17% (6/36)	0% (0/4)
Wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO przez 12 tygodni, następnie placebo przez 4 tygodnie, w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni;

Pbo/PR48: placebo przez 16 tygodni, z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni

^a $P < 0,0001$; T12/PR w porównaniu do Pbo/PR48. Różnice w odsetkach SVR (95% przedział ufności) pomiędzy grupami T12/PR i Pbo/PR wynosiły 63 (51, 74) u osób z wcześniejszym nawrotem, 46 (27, 66) u osób z wcześniejszą częściową odpowiedzią i 26 (13, 39) u osób z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi.

^b 95% przedział ufności

We wszystkich populacjach w badaniu (wcześniejszy nawrót, wcześniejsza częściowa odpowiedź i wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi) odsetki SVR były wyższe w grupie T12/PR niż w grupie Pbo/PR48 w podgrupach wydzielonych pod względem: płci, wieku, rasy, narodowości, BMI, podtypu genotypu HCV, początkowego miana RNA HCV oraz stopnia włóknienia wątroby. Tabela 12 przedstawia odsetki SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby.

Tabela 12. Odsetki SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby na początku badania: badanie numer C216		
Stopień włóknienia wątroby	T12/PR	Pbo/PR48
Wcześniejszy nawrót		
Bez włóknienia, włóknienie minimalne lub wrotne	84% (68/81)	32% (12/38)
Włóknienie przesłowe	86% (31/36)	13% (2/15)
Marskość	82% (23/28)	7% (1/15)
Wcześniejsza częściowa odpowiedź		
Bez włóknienia, włóknienie minimalne lub wrotne	79% (19/24)	18% (3/17)
Włóknienie przesłowe	71% (5/7)	0 (0/5)

Marskość	33% (6/18)	20% (1/5)
Wcześniej całkowity brak odpowiedzi		
Bez włóknienia, włóknienie minimalne lub wrotne	31% (9/29)	6% (1/18)
Włóknienie przęsłowe	47% (8/17)	0 (0/9)
Marskość	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO przez 12 tygodni, następnie placebo przez 4 tygodnie, w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni;

Pbo/PR48: placebo przez 16 tygodni, z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni

W tabeli 13 przedstawiono odsetki SVR w zależności od odpowiedzi w tygodniu 4. ($< 1 \log_{10}$ lub zmniejszenie $\geq 1 \log_{10}$ RNA HCV) u badanych z wcześniejszą częściową odpowiedzią i osób z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi w grupie T12(DS)/PR.

Tabela 13. Odsetki odpowiedzi SVR w tygodniu 4. ($< 1 \log_{10}$ lub zmniejszenie $\geq 1 \log_{10}$ RNA HCV) w grupie T12(DS)/PR: badanie numer C216		
Wcześniejsza odpowiedź na leczenie	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	zmniejszenie $< 1 \log_{10}$ w RNA HCV w tygodniu 4.	zmniejszenie $\geq 1 \log_{10}$ RNA HCV w tygodniu 4.
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	56% (10/18)	63% (17/27)
Wcześniej całkowity brak odpowiedzi	15% (6/41)	54% (15/28)

^a obejmuje tylko dane pacjentów, dla których dostępne były wyniki RNA HCV z tygodnia 4.

Badania numer 106 i 107

Badanie numer 106 było randomizowanym, kontrolowanym z zastosowaniem placebo, badaniem II fazy z podwójnie ślepą próbą, do którego zakwalifikowano pacjentów, u których wcześniejsze leczenie peginterferonem alfa-2a i rybawiryną lub peginterferonem alfa-2b i rybawiryną zakończyło się niepowodzeniem. Wśród pacjentów z wcześniejszym nawrotem, z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. z grupy T12/PR24, odsetek SVR wyniósł 89% (25/28), a odsetek nawrotów 7%.

Badanie numer 107 było otwartym badaniem typu „rollover”, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z grupy kontrolnej (placebo, peginterferon alfa-2a i rybawiryna) badania II fazy telaprewiru, u których w badaniu tym nie uzyskano SVR. Wśród osób z wcześniejszym nawrotem, które miały niewykrywalne RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12. z grupy T12/PR24, odsetek SVR wyniósł 100% (24/24).

Stosowanie peginterferonu alfa 2a lub 2b

Stosowanie dwóch rodzajów peginterferonu alfa (2a i 2b) badano w otwartym, randomizowanym badaniu C208 fazy IIa u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Wszystcy badani pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni produkt INCIVO w skojarzeniu ze standardowym leczeniem peginterferonem alfa i rybawiryną. Pacjentów przydzielono losowo do 1 z 4 grup terapeutycznych:

- INCIVO 750 mg co 8 godzin z peginterferonem alfa-2a 180 µg/tydzień i rybawiryną 1 000 lub 1 200 mg/dobę
- INCIVO 750 mg co 8 godzin z peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg mc./tydzień i rybawiryną 800 lub 1 200 mg/dobę
- INCIVO 1125 mg co 12 godzin z peginterferonem alfa-2a 180 µg/tydzień i rybawiryną 1 000 lub 1 200 mg/dobę
- INCIVO 1125 mg co 12 godzin z peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg mc./tydzień i rybawiryną 800 lub 1 200 mg/dobę.

Peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b i rybawiryna były stosowane zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego. W 12. tygodniu zakończono podawanie produktu INCIVO, a badani pacjenci kontynuowali tylko standardowe leczenie. Kryteria (nieoznaczalne RNA HCV (cel

niewykryty) od tygodnia 4. do 20.) do skrócenia do 24 tygodni czasu leczenia peginterferonem i rybawiryną spełniało 73,8% (59/80) pacjentów ze zbiorczej grupy otrzymującej peginterferon alfa-2a i 61,7% (50/81) pacjentów ze zbiorczej grupy otrzymującej peginterferon alfa-2b.

Tabela 14. Zbiorcze odsetki odpowiedzi: badanie numer C208		
Wynik leczenia	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Przełom wirusologiczny	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Nawrót	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12P(2a)R48: INCIVO przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni

T12P(2b)R48: INCIVO przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni

^a 95% przedział ufności dla różnicy wyniósł (-10,8; 12,1)

^b Wspólnym mianownikiem była liczba pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) na koniec badania

Dane skuteczności długoterminowej

Badanie numer 112 (EXTEND)

Trwające 3 lata badanie kontrolne pacjentów, u których uzyskano SVR po zastosowaniu schematu leczenia zawierającego produkt INCIVO, wykazało, że u > 99% (122/123) pacjentów utrzymał się stan SVR przez dostępny okres obserwacji (mediana czasu 22 miesiące).

Skuteczność u dorosłych z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1

Badanie 110

Badanie 110 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniem fazy II z kontrolą placebo, przeprowadzonym u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wywołanym przez genotyp 1 HCV z jednoczesnym zakażeniem HIV, wcześniej nieleczonych z powodu WZW C. Pacjenci albo nie otrzymywali leków przeciwretrowirusowych (liczba komórek CD4 $\geq$ 500/mm³), albo mieli stabilizację HIV (RNA HIV < 50 kopii/ml, liczba komórek CD4 $\geq$ 300/mm³) stosując efawirenz lub atazanawir z rytonawirem w skojarzeniu z fumanem tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiną lub lamiwudyną. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących przez 12 tygodni produkt INCIVO (750 mg co 8 godzin, jeśli był przyjmowany w skojarzeniu z atazanawirem i rytonawirem, fumanem tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiną lub lamiwudyną LUB 1125 mg co 8 godzin, jeśli był przyjmowany w skojarzeniu z efawirenzem, fumanem tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiną) lub placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali peginterferon alfa-2a i rybawirynę przez 48 tygodni. Pięćdziesięciu pięciu z 60 pacjentów otrzymywało rybawirynę w stałej dawce 800 mg/dobę, a pozostałych 5 pacjentów otrzymywało dawkę rybawiryny zależną od masy ciała. W grupie T12/PR48 na początku badania 3 (8%) osoby miały włóknienie przesłowe, a 2 (5%) osoby miały marskość wątroby. W grupie Pbo/PR 2 (9%) osoby miały na początku badania włóknienie przesłowe, a żadna z osób badanych nie miała marskości wątroby. W tabeli 15 przedstawiono odsetki odpowiedzi dla grup T12/PR48 i Pbo/PR48. Odsetek odpowiedzi w grupie Pbo/PR był większy niż w innych badaniach klinicznych podwójnej terapii interferonem (historyczne odsetki SVR < 36%).

Tabela 15: Odsetki odpowiedzi: Badanie 110		
Wynik leczenia	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Całkowity odsetek SVR12 ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Pacjenci stosujący schemat zawierający efawirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Pacjenci stosujący schemat zawierający atazanawir z rytonawirem	80% (12/15)	50% (4/8)
Pacjenci nieotrzymujący leków przeciwretrowirusowych	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni;

Pbo/PR48: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni

^a RNA HCV < 25 j.m./ml w obserwacji z tygodnia 12.

Badanie HPC3008

Otwarte badanie HPC3008 fazy 3b przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym jednoczesnym zakażeniem genotypem 1 HCV i HIV-1, którzy nie mieli wcześniej leczonego WZW C lub nie osiągnęli SVR podczas wcześniejszego leczenia peginterferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną (w tym pacjenci z wcześniejszym nawrotem, wcześniejszą częściową odpowiedzią i wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi). Pacjenci musieli mieć miano HIV-1 RNA < 50 kopii/ml i liczbę komórek CD4 > 300 /mm³ podczas badania przesiewowego. Pacjenci otrzymywali INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin, z wyjątkiem pacjentów stosujących schemat zawierający efawirenz, którzy otrzymywali INCIVO w dawce 1125 mg co 8 godzin. Wcześniej nieleczeni pacjenci lub pacjenci z wcześniejszym nawrotem bez marskości wątroby, którzy osiągnęli rozszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną (eRVR), otrzymywali przez 12 tygodni leczenie produktem INCIVO z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną, a następnie przez 12 tygodni leczenie peginterferonem alfa-2a i rybawiryną (całkowity czas leczenia – 24 tygodnie). Wcześniej nieleczeni pacjenci i pacjenci z wcześniejszym nawrotem, którzy nie osiągnęli eRVR, pacjenci z wcześniejszą częściową odpowiedzią, pacjenci z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi i wszyscy pacjenci z marskością wątroby otrzymywali przez 12 tygodni leczenie produktem INCIVO z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną, a następnie przez 36 tygodni leczenie peginterferonem alfa-2a i rybawiryną (całkowity czas leczenia – 48 tygodni). Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę w stałej dawce 800 mg/dobę. Przeciwwirusowe schematy terapii zawierały efawirenz, atazanawir z rytonawirem, raltegrawir, etrawirynę, lub darunawir z rytonawirem w skojarzeniu z tenofowirem lub abakawirem i lamiwudyną lub emtrycytabiną.

Głównym celem badania była ocena skuteczności przeciwwirusowej produktu INCIVO, peginterferonu alfa-2a i rybawiryny u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1, co oceniano za pomocą SVR12.

162 włączonych do badania pacjentów miało medianę wieku 46 lat (zakres: 20 do 67 lat); 78,4% stanowili mężczyźni; 6,8% pacjentów miało indeks masy ciała ≥ 30 kg/m² pc.; 4,3% było rasy czarnej; 1,9% było rasy azjatyckiej; 87,0% miało początkowe miano RNA HCV ≥ 800 000 j.m./ml; 17,3% miało włóknienie przęsłowe; 13,0% miało marskość wątroby; 65,6% miało genotyp 1a HCV; 33,8% miało genotyp 1b HCV; 39,5% (n = 64) nie miało wcześniej leczenia WZW C; 17,9% (n = 29) miało wcześniej nawrót; 11,1% (n = 18) miało wcześniejszą częściową odpowiedź; 31,5% (n = 51) miało wcześniej całkowity brak odpowiedzi. Mediana (zakres) liczby komórek CD4 na początku badania wyniosła 651 (277 do 1551 komórek/mm³).

Tabela 16 przedstawia odsetki odpowiedzi u wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych pacjentów z podziałem na podgrupy (wcześniej nieleczeni, wcześniejszy nawrót i wcześniejszy brak odpowiedzi).

Tabela 16: Wyniki leczenia u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV i jednoczesnym zakażeniem HIV-1 w badaniu HPC3008)			
Wynik leczenia	Pacjenci wcześniej nieleczeni N = 64 % (n/N)	Pacjenci wcześniej lečení w podgrupach	
		Wcześniejszy nawrót N = 29 % (n/N)	Wcześniejszy brak odpowiedzi^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Niewykrywalne miano RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4 i 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR u pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV (cel niewykryty) w tygodniach 4 i 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)

SVR u pacjentów bez niewykrywalnego RNA HCV (cel wykryty) w tygodniach 4 i 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Odsetki SVR u pacjentów z marskością lub bez marskości wątroby			
Pacjenci bez marskości	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Pacjenci z marskością	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Wyniki u pacjentów bez SVR12			
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Nawrót ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Inne ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi obejmują pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią i wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi (null responders).

^b Niepowodzenia wirusologiczne w trakcie leczenia obejmują pacjentów, którzy spełnili zdefiniowaną w protokole regułę przerwania leczenia i (lub) mieli przełom wirusologiczny.

^c Nawrót u pacjentów, u których nie osiągnięto SVR12, zdefiniowano jako wartość wirerii RNA HCV ≥ 25 j.m./ml podczas okresu obserwacji, gdy występująca wcześniej wiremia RNA HCV oznaczona w momencie planowego końca leczenia wynosiła mniej niż 25 j.m./ml.

^d Inne obejmują osoby z oznaczalnym RNA HCV podczas rzeczywistego końca leczenia, lecz które nie miały przełomu wirusologicznego, oraz osoby bez oceny RNA HCV podczas planowej wizyty.

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Badanie HPC3006 było otwartym badaniem fazy 3b przeprowadzonym u wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy mieli po raz pierwszy przeszczepioną wątrobę i którzy otrzymywali ustalone schematy leków immunosupresyjnych takrolimusu lub cyklosporyny A. Żaden z pacjentów nie miał marskości przeszczepionej wątroby. Pacjenci otrzymywali INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin. Wszyscy pacjenci rozpoczynali przyjmowanie rybawiryny w dawce 600 mg/dobę, a peginterferonu alfa-2a w dawce 180 µg/tydzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni INCIVO z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną, a następnie przez 36 tygodni peginterferon alfa-2a i rybawirynę (całkowity czas leczenia 48 tygodni).

Pierwszorzędownym celem badania była mierzona za pomocą SVR12 ocena skuteczności przeciwwirusowej produktu INCIVO, peginterferonu alfa-2a i rybawiryny u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z zakażeniem HCV.

74 włączonych do badania pacjentów miało medianę wieku 56 lat (zakres: 43 do 68 lat); 91,9% stanowili mężczyźni; 24,3% pacjentów miało indeks masy ciała ≥ 30 kg/m²; 1,4% było rasy czarnej; 95,9% miało początkowe miano RNA HCV $\geq 800\,000$ j.m./ml; 10,8% miało włóknienie przęsłowe; żaden z pacjentów nie miał marskości wątroby; 38,9% miało genotyp 1a HCV; 58,3% miało genotyp 1b HCV; 2,8% miało genotyp 1d HCV; 21,6% miało genotyp IL28B typu CC; 54,1% miało genotyp IL28B typu CT; 24,3% miało genotyp IL28B typu TT; 28,4% (n = 21) nie miało wcześniej leczenia WZW C; 71,6% (n = 53) było wcześniej leczonych [14,9% (n = 11) miało wcześniej nawrót; 40,5% (n = 30) miało wcześniejszy brak odpowiedzi; 16,2% (n = 12) niesklasyfikowano]; mediana czasu od przeszczepienia wątroby wyniosła 2,5 roku (zakres: 0,6 do 9,5 lat); 67,6% (n = 50) otrzymywało takrolimus; 32,4% (n = 24) otrzymywało cyklosporynę A.

Tabela 17 przedstawia całkowite odsetki odpowiedzi u wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy mieli przeszczepioną wątrobę, i z podziałem na podgrupy (pacjenci otrzymujący takrolimus lub cyklosporynę A).

Tabela 17: Wyniki leczenia u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z zakażeniem genotypem 1 HCV (badanie HPC3006)			
Wynik leczenia	Pacjenci otrzymujący takrolimus N = 50 % (n/N)	Pacjenci otrzymujący cyklosporynę A N = 24 % (n/N)	Wszyscy pacjenci N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Wynik u pacjentów bez SVR12			
Wszyscy pacjenci			
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Nawrót ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Inne ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a Niepowodzenia wirusologiczne w trakcie leczenia obejmują pacjentów, którzy spełnili zdefiniowaną w protokole regułę przerwania leczenia lub mieli przełom wirusologiczny. Należy zauważyć, że wirusologiczne reguły przerwania leczenia uwzględniane podczas tej analizy rezultatów leczenia są rzeczywistymi regułami przerwania leczenia, tj. wynikającymi z danych dotyczących rozkładu i ekspozycji, w przeciwieństwie do matematycznych reguł, tj. wynikających z danych RNA HCV.

^b Nawrót rozpoznawano, gdy wiramia RNA HCV podczas planowego końca leczenia wynosiła mniej niż 25 j.m./ml, a następnie RNA HCV było wykrywalne i nie osiągnięto SVR12. Mianownik podczas wyliczania odsetka nawrotów oznacza liczbę pacjentów z RNA HCV < 25 j.m./ml podczas planowego końca leczenia lub bez oceny RNA HCV podczas planowego końca leczenia i RNA HCV < 25 j.m./ml podczas okresu obserwacji po planowym końcu leczenia.

^c Inne obejmują pacjentów z oznaczalnym RNA HCV podczas rzeczywistego końca leczenia, lecz którzy nie mieli niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia oraz pacjentów bez oceny RNA HCV podczas planowej wizyty.

Badania kliniczne oceniające odstęp QT

W dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, z kontrolą placebo i inną substancją czynną, przeprowadzonych w celu oceny wpływu na odstęp QT, monoterapia telaprewirem w dawce 750 mg co 8 godzin nie wiązała się z istotnym klinicznie wpływem na odstęp QTcF. W jednym z tych badań oceniano telaprewir w schemacie dawkowania 1 875 mg co 8 godzin i dostosowane do podawanego placebo największe średnie zwiększenie QTcF wynosiło 8,0 ms (90% CI: 5,1-10,9). Stężenia w osoczu telaprewiru podawanego w tym badaniu w dawce 1 875 mg co 8 godzin, były porównywalne ze stężeniami stwierdzanymi w badaniach u pacjentów zakażonych HCV, otrzymujących telaprewir w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań klinicznych u dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego INCIVO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne telaprewiru oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV. Telaprewir może być podawany doustnie z pokarmem w postaci tabletek 375 mg, w dawce 1125 mg dwa razy na dobę przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Alternatywnie, telaprewir może być podawany doustnie z pokarmem w postaci tabletek 375 mg, w dawce 750 mg co 8 godzin przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Całkowity wpływ telaprewiru jest większy podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa i rybawiryną, niż po podaniu samego telaprewiru.

Całkowity wpływ telaprewiru podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną oraz podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną, jest

porównywalny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym telaprewir jest wchłaniany najprawdopodobniej w jelicie cienkim. Nie ma dowodów na wchłanianie w jelicie grubym. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu jednorazowej dawki telaprewiru jest z reguły osiągane po 4-5 godzinach. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich komórkach Caco-2, wskazują, że telaprewir jest substratem glikoproteiny-P (P-gp).

Całkowity wpływ telaprewiru na organizm był podobny niezależnie, czy całkowita dawka dobową 2250 mg była podawana jako 750 mg co 8 godzin czy 1125 mg dwa razy na dobę. Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego ekspozycji na telaprewir w stanie stacjonarnym, proporcje geometryczne najmniejszych kwadratów (90% CI) dawki 1125 mg dwa razy na dobę i 750 mg co 8 godzin wyniosły 1,08 (1,02; 1,13) dla $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) dla $C_{trough,ss}$, 1,18 (1,12; 1,24) dla $C_{max,ss}$.

Całkowity wpływ telaprewiru był większy o 20%, jeśli przyjmowano go po bogatym w tłuszczę kalorycznym posiłku (56 g tłuszczu, 928 kcal), niż jeśli przyjmowano go po zwykłym średniokalorycznym posiłku (21 g tłuszczu, 533 kcal). Porównując podawanie po zwykłym średniokalorycznym posiłku, całkowity wpływ (AUC) zmniejszył się o 73%, gdy telaprewir był przyjmowany na czczo, o 26% po niskokalorycznym, wysokobiałkowym posiłku (9 g tłuszczu, 260 kcal) i o 39% po niskokalorycznym, niskotłuszczowym posiłku (3 g tłuszczu, 249 kcal). Dlatego telaprewir należy podawać z pokarmem.

Dystrybucja

Telaprewir w około 59% do 76% wiąże się z białkami osocza. Telaprewir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 i albuminami.

Po podaniu doustnym reprezentatywną pozorną objętość dystrybucji (V_d) szacuje się na 252 l, z międzypersonalną zmiennością 72,2%.

Metabolizm

Telaprewir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie w procesach hydrolizy, oksydacji i redukcji. Wykryto wiele metabolitów w kale, osoczu i moczu. Po podaniu doustnym wielokrotnych dawek stwierdzono, że głównymi metabolitami telaprewiru są: R-diastereoizomer telaprewiru (30-krotnie mniej aktywny), kwas pirazynowy i metabolit, który uległ redukcji w wiązaniu α -ketoamidowym telaprewiru (nieczynny).

CYP3A4 jest częściowo odpowiedzialny za metabolizm telaprewiru. W metabolizmie biorą udział również inne enzymy, takie jak aldo-ketoreduktazy oraz inne enzymy proteolityczne. Badania z zastosowaniem rekombinowanych supersomów ludzkiego CYP wykazały, że telaprewir był inhibitorem CYP3A4, a zależne od czasu i stężenia hamowanie CYP3A4 przez telaprewir stwierdzono w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Nie stwierdzono *in vitro* znaczącego hamowania przez telaprewir izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Nie stwierdzono *in vitro* znaczącej indukcji izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C i CYP3A przez telaprewir. Na podstawie wyników badań dotyczących interakcji lekowych w badaniach klinicznych (np. escytalopram, zolpidem, etynyloestradiol) nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych przez telaprewir.

Badania *in vitro* wykazały, że telaprewir nie jest inhibitorem UGT1A9 ani UGT2B7. Badania *in vitro* z rekombinantem UGT1A3 wskazywały, że telaprewir może hamować ten enzym. Znaczenie kliniczne tego jest niepewne, gdyż podanie telaprewiru z pojedynczą dawką buprenorfiny, częściowo metabolizowanej przy udziale UGT1A3, nie powodowało u zdrowych dorosłych osób zwiększenia ekspozycji na buprenorfinę. Nie stwierdzono *in vitro* odpowiedniego hamowania dehydrogenazy alkoholowej przez telaprewir. Jednakże, nie badano odpowiednio dużych stężeń by wykluczyć hamowanie w jelitach.

W warunkach *in vitro* w ludzkich hepatocytach stwierdzano supresję przez telaprewir i VRT-127394 enzymów CYP regulowanych przez receptory jądrowe CAR, PXR i Ah. Badania kliniczne interakcji lekowych dotyczących substratów CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19, UGT1A1, UGT2B7 i UGT1A3 wykazały brak istotnego klinicznie wpływu supresji stwierdzonej *in vitro*. Dla innych enzymów i nośników (np. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) regulowanych przez te same receptory jądrowe, nie jest znany możliwy wpływ kliniczny.

Nośniki

Badania *in vitro* wykazały, że telaprewir jest inhibitorem OATP1B1 i OATP2B1.

Nie stwierdzono istotnego hamowania nośnika kationów organicznych (OCT) OCT2 przez telaprewir w warunkach *in vitro*.

Telaprewir jest w warunkach *in vitro* słabym inhibitorem nośników wielu leków i wypierania toksyn (MATE) MATE1 i MATE2-K z IC₅₀ wynoszącym odpowiednio 28,3 µM i 32,5 µM. Następstwa kliniczne tej obserwacji są aktualnie nieznane.

Eliminacja

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 750 mg znakowanego izotopem ¹⁴C telaprewiru, 90% całkowitej radioaktywności wykrywa się w kale, w moczu i wydychanym powietrzu w ciągu 96 godzin od podania. Mediana odzysku podanej dawki promieniotwórczej wynosi około 82% w kale, 9% w wydychanym powietrzu i 1% w moczu. Udział niezmiennego telaprewiru znakowanego ¹⁴C i VRT-127394 w całkowitej radioaktywności wykrytej w kale wynosi odpowiednio 31,8% i 18,7%.

Po podaniu doustnym pozorny, całkowity klirens (Cl/F) szacuje się na 32,4 l/h ze zmiennością międzysobniczą 27,2%. Średni okres półtrwania po pojedynczej doustnej dawce 750 mg telaprewiru mieścił się zwykle w zakresie od 4,0 do 4,7 godzin. Efektywny okres półtrwania w stanie stacjonarnym wynosi około 9-11 godzin.

Liniiowość lub nieliniowość

Całkowity wpływ (AUC) telaprewiru zwiększał się nieco bardziej niż proporcjonalnie do dawki, jeśli pojedynczą dawkę 375 mg do 1 875 mg podawano z pokarmem, prawdopodobnie z powodu wysycenia szlaków metabolicznych lub transporterów wypierających.

Zwiększenie dawki z 750 mg co 8 godzin do 1 875 mg co 8 godzin w badaniu dawek wielokrotnych powodowało mniej niż proporcjonalne do dawki zwiększenie (tj. około 40%) całkowitego wpływu telaprewiru na organizm.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę telaprewiru badano po podaniu pojedynczej dawki 750 mg osobom niezakażonym HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Średnie C_{max} i AUC telaprewiru były odpowiednio o 10% i 21% większe niż u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Telaprewir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 15% mniejszy u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh, punktacja 5-6) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 46% mniejszy u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów) niż u zdrowych osób. Wpływ na stężenia niezwiązanego telaprewiru jest nieznany (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę telaprewiru oceniano wykorzystując dane farmakokinetyczne populacji uczestniczącej w badaniach produktu INCIVO II i III fazy. Nie stwierdzono znaczącego wpływu płci.

Rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyki produktu INCIVO u osób z zakażeniem HCV wykazała, że całkowity wpływ telaprewiru był podobny u osób rasy czarnej i białej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane farmakokinetyczne, dotyczące stosowania produktu INCIVO u pacjentów z zakażeniem HCV w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak danych u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia i (lub) farmakologia u zwierząt

U szczurów i psów stosowanie telaprewiru wiązało się z przemijającym zmniejszeniem wartości parametrów czerwonych krwinek związanym z odpowiedzią regeneracyjną. Zarówno u szczurów jak i u psów w większości badań stwierdzano zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT, przy czym zwiększona wartość AlAT u szczurów nie powracała do normy po odstawieniu. Zmiany histopatologiczne w wątrobie były podobne w badaniach szczurów i psów i nie wszystkie ustępowały całkowicie po odstawieniu. U szczurów (ale nie u psów) telaprewir wywoływał w jądrach zmiany zwyrodnieniowe, które ustępowały i nie zaburzały płodności. Na ogół całkowity wpływ w farmakologicznych i toksykologicznych badaniach u zwierząt był mniejszy niż u ludzi.

Rakotwórczość i mutageneza

Nie badano działania rakotwórczego telaprewiru. Ani telaprewir, ani jego główny metabolit nie uszkadzał DNA w standardowym zestawie testów mutagenezy, z aktywacją metaboliczną lub bez.

Zaburzenia płodności

Telaprewir nie wpływał na płodność w badaniach na szczurach.

Rozwój zarodka i płodu

Telaprewir łatwo przenika przez łożysko u szczurów i myszy, w wyniku czego całkowity wpływ na płód stanowi od 19 do 50% takiego wpływu u matki. Telaprewir nie wykazywał żadnego działania teratogennego u szczurów lub myszy. W badaniu płodności i rozwoju we wczesnej fazie embrionalnej u szczurów obserwowano zwiększenie liczby zarodków niezdolnych do przeżycia. Całkowity wpływ w wyniku dawkowania u zwierząt nie osiągał w żadnym zakresie całkowitego wpływu stwierdzanego u ludzi.

Przenikanie do mleka

Podczas podawania karmiącym samicom szczurów, stężenia telaprewiru i jego głównego metabolitu były większe w mleku niż w osoczu. Noworodki szczurów, narażone na działanie telaprewiru w życiu płodowym, miały prawidłową masę urodzeniową. Jednakże przyrost masy ciała szczurów był mniejszy, jeśli były karmione mlekiem matek otrzymujących telaprewir (prawdopodobnie z powodu nieprzyjemnego smaku). Po zakończeniu karmienia przez matki przyrost masy ciała młodych szczurów powracał do normy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromelozy octanobursztynian

Wapnia wodorofosforan (bezwodny)

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki powlekanej
Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Nie wyrzucać pochłaniacza wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka zawierająca 42 tabletki powlekane, wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym (PP) zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz zaopatrzona w plombę gwarantującą nienaruszalność zamknięcia. Dołączono pochłaniacz wilgoci (jedną lub 2 torebki).

Produkt INCIVO jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 butelkę (w sumie 42 tabletki powlekane) lub 4 butelki (w sumie 168 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/720/001 opakowanie zawierające 4 butelki

EU/1/11/720/002 opakowanie zawierające 1 butelkę

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny zatwierdzi u lokalnych władz regulatorowych format i zawartość pakietu edukacyjnego dla przedstawicieli ochrony zdrowia.

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że lekarze, którzy będą przepisywać lub stosować INCIVO otrzymają pakiet edukacyjny dla przedstawicieli ochrony zdrowia zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego;
- Ulotkę dla Pacjenta;
- Ulotkę dla lekarza.

Ulotka dla lekarza powinna zawierać następujące składniki:

- dane dotyczące wysypki i ciężkich reakcji skórnych z badań klinicznych II i III fazy;
- częstość występowania wysypki i ciężkich reakcji skórnych;
- stopień nasilenia i sposoby postępowania w razie wystąpienia wysypki i ciężkich reakcji skórnych, szczególnie w odniesieniu do kryteriów kontynuacji i przerywania stosowania telaprewiru i innych składników terapii;
- fotografie wysypki o różnym stopniu nasilenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO (opakowanie zawierające 1 butelkę)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

INCIVO 375 mg tabletki powlekane
telaprewir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 375 mg telaprewiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Należy połykać tabletki w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/720/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

incivo 375 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI (opakowanie zawierające 1 butelkę)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

INCIVO 375 mg tabletki powlekane
telaprewir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 375 mg telaprewiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Należy połykać tabletki w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie usuwać pochłaniacza wilgoci.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/720/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO (opakowanie zawierające 4 butelki)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

INCIVO 375 mg tabletki powlekane
telaprewir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 375 mg telaprewiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

168 tabletek powlekanych (4 butelki zawierające po 42 tabletki)
Butelek nie wydaje się oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Należy połykać tabletki w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/720/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

incivo 375 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI (opakowanie zawierające 4 butelki)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

INCIVO 375 mg tabletki powlekane
telaprewir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 375 mg telaprewiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Należy połykać tabletki w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie usuwać pochłaniacza wilgoci.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/720/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

INCIVO, 375 mg, tabletki powlekane telaprewir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek INCIVO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INCIVO
3. Jak stosować lek INCIVO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek INCIVO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek INCIVO i w jakim celu się go stosuje

Lek INCIVO działa na wirusa, który wywołuje zapalenie wątroby typu C i stosuje się go w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów (w wieku 18-65 lat) w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. INCIVO zawiera substancję telaprewir, należącą do grupy leków zwanych „inhibitorami proteazy NS3-4A”. Inhibitor proteazy NS3-4A zmniejsza liczbę wirusów WZW C w organizmie pacjenta. Leku INCIVO nie można przyjmować samego, zawsze należy go przyjmować razem z peginterferonem alfa i rybawiryną, aby zapewnić skuteczność leczenia. Lek INCIVO może być stosowany u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni oraz u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy byli wcześniej leczeni zestawami leków zawierającymi interferon.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INCIVO

Kiedy nie stosować leku INCIVO:

jeśli pacjent ma uczulenie na telaprewir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W związku z koniecznością przyjmowania leku INCIVO jednocześnie z peginterferonem alfa i rybawiryną, należy zapoznać się z przeciwwskazaniami (np. środki ostrożności dotyczące ciąży, przeznaczone dla kobiet i mężczyzn) zawartymi w ulotkach peginterferonu alfa i rybawiryny. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących przeciwwskazań wymienionych w tych ulotkach, należy zapytać lekarza.

Nie stosować leku INCIVO z żadnym z niżej wymienionych leków, gdyż mogą one zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych i (lub) zmieniać działanie leku INCIVO lub innych leków.

Nazwa leku (substancji czynnej)	Zastosowanie leku
alfuzosyna	leczenie objawów powiększenia gruczołu krokowego (antagonista adrenergicznego receptora alfa-1)
amiodaron, beprydyl, chinidyna, inne leki przeciwaritmiczne klasy Ia lub III	leczenie niektórych chorób serca, np. zaburzeń rytmu (leki przeciwaritmiczne)
astemizol, terfenadyna	leczenie objawów uczulenia (leki przeciwhistaminowe)
ryfampicyna	leczenie niektórych zakażeń, np. gruźlicy (leki przeciwmykobakteryjne)
dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	leczenie migreny i bólu głowy (pochodne alkaloidów sporyszu)
cyzapryd	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych (leki pobudzające ruchy żołądka i jelit)
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	preparaty ziołowe o działaniu przeciwlękowym
atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna	obniżanie stężenia cholesterolu we krwi (inhibitory reduktazy HMG CoA)
pimozyd	leczenie zaburzeń psychicznych (neuroleptyki)
syldenafil, tadalafil	syldenafilu ani tadalafilu nie stosować w leczeniu zaburzeń serca i płuc, zwanych nadciśnieniem płucnym; są inne zastosowania sildenafilu i tadalafilu; patrz punkt „Inne leki i INCIVO”
kwetiapina	leczenie schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej i dużej depresji
midazolam (przyjmowany doustnie), triazolam (przyjmowany doustnie)	wspomaganie zasypiania i (lub) działanie przeciwlękowe (uspokajające i nasenne)
karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	leczenie napadów padaczkowych (przeciwpadaczkowe)

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wyżej wymienionych leków, powinien porozmawiać z lekarzem w kwestii zamiany leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania INCIVO należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

INCIVO zawsze należy przyjmować jednocześnie z peginterferonem alfa i rybawiryną. Dlatego ważne jest, aby przeczytać również ulotki dołączone do tych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem leków, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pacjent powinien się upewnić, że zapoznał się z poniższymi punktami. Jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego leczenie WZW C.

- Wysypka skórna

U pacjentów przyjmujących INCIVO może pojawiać się wysypka, która może być swędząca. Zwykle wysypka jest lekka lub umiarkowanie nasilona, lecz może być lub stać się ciężka i (lub) zagrażająca życiu. **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli u pacjenta wysypka pojawi się lub nasili. Nie wznowiać przyjmowania INCIVO, jeśli lekarz zalecił przerwanie podawania. **Należy dokładnie przeczytać informację dotyczącą wysypki, zamieszczoną w punkcie 4. Możliwe działania niepożądane.**

- Niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zmęczenia, osłabienia, spływanie oddechu, zawroty głowy i (lub) uczucie przyspieszonego rytmu serca.

Mogą to być objawy niedokrwistości.

- Zaburzenia czynności serca

Jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca, nieregularny rytm serca, powolny rytm serca, nieprawidłowy zapis EKG zwany „wydłużeniem odstępu QT” lub u kogoś z jego rodziny stwierdzono stan serca zwany „wrodzony zespół długiego QT”, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Lekarz prowadzący może zlecić dodatkowe badania podczas stosowania leku INCIVO.

- Zaburzenia czynności wątroby

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występowały inne problemy z wątrobą, takie jak niewydolność wątroby. Objawami mogą być: zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka), wzdęcie brzucha (wodobrzusze) lub obrzęk nóg z powodu zastoju płynów i krwawienie z powiększonych żył (żylaków) przełyku. Lekarz może ocenić stan wątroby zanim zdecyduje, czy pacjent może przyjmować lek INCIVO.

- Zakażenia

Jeśli pacjent jest zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B, należy powiedzieć o tym lekarzowi, aby mógł on zdecydować, czy lek INCIVO jest odpowiedni dla pacjenta.

- Przeszczepy narządów

Jeśli pacjent otrzymał wcześniej lub ma otrzymać przeszczep wątroby lub innego narządu, należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ lek INCIVO może nie być odpowiedni w tej sytuacji.

Badania krwi

Lekarz zaleci badania krwi przed rozpoczęciem i regularnie w czasie trwania leczenia:

- aby sprawdzić ile wirusów jest we krwi oraz określić, czy rodzaj wirusa występujący u pacjenta (genotyp 1) można leczyć lekiem INCIVO. Decyzje dotyczące leczenia pacjenta będą podejmowane na podstawie wyników tych badań. Lekarz prowadzący będzie kontrolował wczesną reakcję na leczenie oraz liczbę wirusów we krwi. Jeśli leczenie nie będzie skuteczne, lekarz może przerwać podawanie leku. Jeśli lekarz przerwie podawanie leku INCIVO, nie należy go podawać ponownie;
 - aby sprawdzić, czy pacjent nie ma niedokrwistości (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek);
 - aby sprawdzić, czy pacjent nie ma zmian w morfologii i niektórych parametrach chemicznych, co wykażą wyniki badań krwi. Lekarz prowadzący wyjaśni znaczenie tych badań.
- Przykładowo mogą być określane: liczba krwinek, stężenie hormonów tarczycy (gruczoł znajdujący się w szyi, kontrolujący przemianę materii), parametry czynności wątroby i nerek.

Lek INCIVO był stosowany jedynie u ograniczonej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien omówić stosowanie leku INCIVO z lekarzem prowadzącym.

Dzieci i młodzież

Leku INCIVO nie stosuje się u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających badań u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i INCIVO

INCIVO może wpływać na inne leki lub inne leki mogą wpływać na INCIVO. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniżej wymienionych leków:

Nazwa leku (substancji czynnej)	Zastosowanie leku
flekainid, propafenon	leczenie niektórych chorób serca, np. zaburzeń rytmu serca (przeciwwarystmiczne)

alfentanyl, fentanyl	leczenie bólu (leki przeciwbólowe) lub zastosowanie do znieczulenia przed zabiegiem chirurgicznym
digoksyna, lidokaina podawana dożylnie	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu serca (przeciwwarystmiczne)
klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna	leczenie zakażeń bakteryjnych (przeciwbakteryjne)
warfaryna, dabigatran	zapobieganie zakrzepom krwi (przeciwwakrzepowe)
escytalopram, trazodon	leczenie zaburzeń nastroju (przeciwdepresyjne)
metformina	leczenie cukrzycy (przeciwcukrzycowe)
domperidon	leczenie wymiotów i nudności (przeciwwymiotne)
itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol	leczenie zakażeń grzybiczych (przeciwgrzybicze)
kolchicina	leczenie zapalenia stawów (przeciw skazie moczaniowej)
ryfabutyna	leczenie niektórych zakażeń (przeciw mykobakteriom)
alprazolam, midazolam podawany we wstrzyknięciach	wspomaganie zasypiania i (lub) usuwanie lęku (benzodiazepiny)
zolpidem	wspomaganie zasypiania i (lub) usuwanie lęku (uspokajające niebenzodiazepiny)
amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, nizoldypina, werapamil	obniżanie ciśnienia krwi (antagoniści wapnia)
marawirok	leczenie zakażeń HIV (antagonista CCR5)
budezonid, flutykazon podawany wziewnie lub donosowo, deksametazon podawany doustnie lub we wstrzyknięciu	leczenie astmy lub stanów zapalnych i chorób autoimmunologicznych (kortykosteroidy)
bozentan	leczenie zaburzeń serca i płuc, zwanych nadciśnieniem płucnym (antagoniści receptora endotelinowego)
atazanawir z rytonawirem, darunawir z rytonawirem, fosamprenawir z rytonawirem, lopinawir z rytonawirem	leczenie zakażeń HIV (inhibitory proteazy HIV)
abakawir, efawirenz, fumaran, dizoproksylu tenofowiru, zydowudyna	leczenie zakażeń HIV (inhibitory odwrotnej transkryptazy)
fluwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna	leki zmniejszające stężenie cholesterolu (inhibitory reduktazy HMG CoA)
wszelkie rodzaje hormonalnych środków antykoncepcyjnych	hormonalna antykoncepcja
leki zawierające estrogeny	hormonalna terapia zastępcza
cyklosporyna, syrolimus, takrolimus	hamowanie układu odpornościowego (leki immunosupresyjne), leczenie niektórych chorób reumatycznych lub zapobieganie odrzuceniu po przeszczepieniu narządu
salmeterol	ułatwianie oddychania w astmie (agoniści receptorów beta stosowane wziewnie)
repaglinid	leczenie cukrzycy typu II (lek zmniejszający stężenie glukozy we krwi)
metadon	leczenie uzależnienia od opioidów (narkotyków)
syldenafil, tadalafil, wardenafil	leczenie zaburzeń erekcji lub leczenie zaburzeń serca i płuc, zwanych nadciśnieniem płucnym (inhibitory PDE-5)

INCIVO z jedzeniem i piciem

Lek INCIVO zawsze należy przyjmować razem z posiłkiem. Pokarm jest ważny do uzyskania odpowiedniego stężenia leku w organizmie.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Stosowanie leku INCIVO u pacjentki w **ciąży** jest przeciwwskazane. Lek INCIVO zawsze stosuje się jednocześnie z peginterferonem alfa i rybawiryną. Rybawiryna może działać szkodliwie na nienarodzone dziecko. Dlatego jest niezwykle ważne zastosowanie wszelkich środków ostrożności, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas przyjmowania tych leków.

Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę podczas stosowania leku INCIVO lub w miesiącach następnych, powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz poniżej punkt „Ostrzeżenia dla kobiet i mężczyzn, dotyczące zapobiegania ciąży”).

Jeśli pacjentka **karmi piersią**, konieczne jest przerwanie karmienia piersią przed rozpoczęciem przyjmowania INCIVO. Nie wiadomo, czy telaprewir, substancja czynna leku INCIVO, przenika do mleka ludzkiego.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia dla kobiet i mężczyzn, dotyczące zapobiegania ciąży

Lek INCIVO zawsze stosuje się jednocześnie z rybawiryną, a rybawiryna może być bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka, dlatego konieczne jest podjęcie **specjalnych środków ostrożności**, zarówno przez kobietę, jak i mężczyznę, aby zapobiec ciąży. Każda metoda antykoncepcji może zawieść i dlatego niezbędne jest stosowanie przez pacjentów i ich partnerów przynajmniej dwóch skutecznych metod **podczas i po zakończeniu** leczenia. Po zakończeniu stosowania leku INCIVO należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi kontynuowania antykoncepcji zawartymi w ulotce rybawiryny.

Pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy

Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nie być w pełni skuteczne podczas stosowania leku INCIVO. Dlatego konieczne jest, aby pacjentka i jej partner stosowali dwie inne metody antykoncepcji w trakcie przyjmowania INCIVO i przez 2 miesiące po zakończeniu stosowania tego leku.

Należy zapoznać się z ulotkami peginterferonu alfa i rybawiryny w celu uzyskania dodatkowych informacji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów stosujących produkt INCIVO mogą wystąpić omdlenia i zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pacjent czuje, że może zemdleć lub ma zaburzenia widzenia podczas przyjmowania INCIVO. Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta peginterferonu alfa i rybawiryny.

Lek INCIVO zawiera sól

Jedna tabletkę leku zawiera 2,3 mg sodu, co powinni wziąć pod uwagę pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie. Jeśli pacjent ma kontrolować ilość spożywanej soli i stosować dietę niskosodową, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

5. Jak stosować lek INCIVO

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Instrukcje właściwego stosowania

Lekarz zdecyduje, który schemat dawkowania będzie odpowiedni dla pacjenta. Zalecany schemat dawkowania to:

- **3 tabletki INCIVO przyjmowane dwa razy na dobę (rano i wieczorem) razem z jedzeniem.**
Łącznie przyjmuje się 6 tabletek na dobę,
lub

- **2 tabletki INCIVO** przyjmowane **co 8 godzin razem z jedzeniem**. Łącznie przyjmuje się 6 tabletek na dobę.

Jeśli pacjent jest jednocześnie zakażony WZW C i wirusem niedoboru odporności i przyjmuje efawirenz, zalecany schemat dawkowania to **3 tabletki** leku INCIVO **co 8 godzin razem z jedzeniem**.

Należy zawsze przyjmować INCIVO z jedzeniem. Jest to ważne, aby uzyskać właściwe stężenia leku w organizmie. Nie zmniejszać dawki INCIVO. Należy połykać tabletki w całości. Nie należy ich żuć, łamać ani rozpuszczać przed połyknięciem. Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem całych tabletek, powinien o tym powiedzieć zajmującemu się nim pracownikowi ochrony zdrowia.

Lek INCIVO zawsze należy przyjmować razem z peginterferonem alfa i rybawiryną, dlatego należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania znajdującymi się w ulotkach tych leków. W razie potrzeby należy zapytać lekarza lub farmaceutę.

INCIVO z peginterferonem alfa i rybawiryną należy przyjmować przez 12 tygodni. Całkowity czas stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny wynosi od 24 do 48 tygodni, w zależności od reakcji na leczenie i od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Lekarz zleci badanie liczby wirusów we krwi w tygodniach 4. i 12., by określić długość leczenia. Zalecany czas leczenia u pacjentów z przeszczepioną wątrobą wynosi 48 tygodni. Należy omówić to z lekarzem prowadzącym i przestrzegać zaleconego czasu leczenia.

Jeśli lekarz prowadzący zaleci przerwanie podawania INCIVO z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności, nie należy wznawiać stosowania INCIVO.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczającej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- przycisnąć plastikową zakrętkę obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara;
- zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku INCIVO

Należy niezwłocznie zwrócić się o radę do lekarza lub farmaceuty.

W przypadku przedawkowania u pacjenta mogą wystąpić nudności, ból głowy, biegunka, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku i wymioty.

Pominięcie zastosowania leku INCIVO

Gdy lek INCIVO jest przyjmowany dwa razy na dobę (rano i wieczorem)

Jeśli pacjent **w ciągu 6 godzin** zauważy pominięcie dawki, powinien niezwłocznie przyjąć trzy tabletki. Tabletki zawsze należy przyjmować z posiłkiem. Jeśli pacjent zauważy pominięcie **po upływie 6 godzin**, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Gdy lek INCIVO jest przyjmowany co 8 godzin.

Jeśli pacjent **w ciągu 4 godzin** zauważy pominięcie dawki, powinien niezwłocznie przyjąć dwie tabletki. Tabletki zawsze należy przyjmować z posiłkiem. Jeśli pacjent zauważy pominięcie dawki **po upływie 4 godzin**, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku INCIVO

Należy kontynuować przyjmowanie leku INCIVO, aby zapewnić skuteczność przeciwwirusową leku do czasu, aż lekarz pozwoli przerwać leczenie. Jeśli lekarz zaleci przerwanie stosowania INCIVO, nie należy wznawiać leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wysypka

U pacjentów stosujących INCIVO często występuje swędząca wysypka na skórze. Zwykle wysypka jest lekka lub umiarkowana, lecz może być lub stać się ciężka i (lub) zagrażająca życiu. Rzadko u pacjenta mogą jednocześnie z wysypką występować inne objawy, które mogą świadczyć o ciężkiej reakcji skórnej.

W razie wystąpienia wysypki, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Należy również niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli:

- wysypka nasili się, LUB
- wystąpią jednocześnie inne objawy, takie jak:
 - gorączka;
 - zmęczenie;
 - obrzęk twarzy;
 - powiększenie węzłów chłonnych, LUB
- u pacjenta występuje wysypka rozsiana na dużej powierzchni ciała, ze złuszczeniem skóry, ewentualnie z jednoczesną gorączką, objawami jak w grypie, bolesnymi pęcherzami na skórze oraz pęcherzami w obrębie jamy ustnej, oczu i (lub) narządów płciowych.

Lekarz powinien obejrzeć wysypkę, aby określić sposób postępowania. Lekarz może przerwać leczenie. Jeśli lekarz prowadzący zaleci przerwanie stosowania leku INCIVO, nie należy wznawiać leczenia.

Należy również niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zmęczenie, osłabienie, duszność, zawroty głowy i (lub) przyspieszony rytm serca; mogą to być objawy niedokrwistości (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek);
- omdlenie;
- bolesne zapalenie stawów, najczęściej stóp (dna moczaniowa);
- zaburzenia widzenia;
- krwawienia z odbytu;
- obrzęk twarzy

Poniżej przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych związanych z INCIVO.

Bardzo częste działania niepożądane (występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość);
- nudności, biegunka, wymioty;
- obrzęk żył odbytnicy lub odbytu (hemoroidy), bóle odbytu lub odbytnicy;
- wysypka i świąd skóry.

Częste działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zakażenie grzybicze jamy ustnej;
- mała liczba płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaj białych krwinek), niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi;
- zmiany odczuwania smaku;
- omdlenia;

- świąd w okolicy odbytu, krwawienia z okolicy odbytu lub z odbytnicy, małe pęknięcia skóry odbytu, powodujące, że podczas wypróżniania mogą wystąpić ból i (lub) krwawienia;
- zaczerwieniona, popękana, sucha, łuszcząca się skóra (wyprysk), wysypka z zaczerwienioną, popękana, suchą, łuszcząca się skórą (wysypka złuszcząca);
- obrzęk twarzy, opuchlizna kończyn górnych i (lub) nóg (obrzęki);
- nieprawidłowe odczuwanie smaku.

Niezbyt częste działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- bolesne zapalenie stawów, najczęściej stóp (dna moczanowa);
- uszkodzenie siatkówki oka;
- zapalenie odbytu i odbytnicy;
- zapalenie trzustki;
- ciężka wysypka, która może być związana z występowaniem gorączki, zmęczenia, obrzękiem twarzy lub powiększeniem węzłów chłonnych, zwiększeniem liczby eozynofiliów (rodzaj białych krwinek), zapaleniem wątroby, nerek lub płuc (tak zwany zespół DRESS);
- pokrzywka;
- odwodnienie. Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi odwodnienia są zwiększone pragnienie, suchość w jamie ustnej, zmniejszenie ilości i częstotliwości oddawania moczu oraz ciemne zabarwienie moczu. Ważne jest, aby przyjmować odpowiednią ilość płynów podczas skojarzonej terapii lekiem INCIVO.

Rzadkie działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- ciężka wysypka zajmująca dużą powierzchnię ciała ze złuszczeniem skóry, która może być związana z występowaniem gorączki, objawów jak w grypie, pęcherzy w obrębie jamy ustnej, oczu i (lub) narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Należy również zapoznać się z działaniami niepożądanymi dotyczącymi peginterferonu alfa i rybawiryny, opisanymi w ulotkach tych leków.

5. Jak przechowywać lek INCIVO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Tabletki INCIVO należy przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Każda butelka zawiera jedną lub dwie torebki z pochłaniaczem wilgoci, w celu ochrony tabletek przed wilgocią. Nie usuwać pochłaniacza wilgoci z butelki. Pochłaniacz wilgoci nie nadaje się do spożycia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek INCIVO

Substancją czynną leku jest telaprewir. Każda tabletki INCIVO zawiera 375 mg telaprewiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

hypromelozy octanobursztynian, wapnia wodorofosforan (bezwodny), celuloza mikrokryształiczna, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu laurylosiarczan, kroskarmeloza sodowa, sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki powlekanej

alkohol poliwinylowy, makrogol, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek INCIVO i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane. Żółte tabletki w kształcie kapsułki, o długości około 20 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznakowaniem „T375”.

INCIVO jest dostępny w opakowaniach tekturowych zawierających jedną lub cztery butelki.

Każda butelka zawiera jedną lub dwie torebki z pochłaniaczem wilgoci.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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
Λατσία
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.