

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

INCIVO 375 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 375 mg telapreviru.

Pomocná látka: 2,3 mg sodíka v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté tablety kapsulovitého tvaru dlhé približne 20 mm, označené znakom „T375” na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

INCIVO je indikovaný v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom na liečbu chronickej hepatitídy C genotypu 1 u dospelých pacientov s kompenzovaným ochorením pečene (vrátane cirhózy):

- ktorí neboli liečení v minulosti
- ktorí sa v minulosti liečili interferónom alfa (pegylovaným alebo nepegylovaným) podávaným samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, vrátane pacientov s recidívou, pacientov s čiastočnou odpoveďou (čiastočných respondérov) a žiadnou odpoveďou (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu INCIVO 375 má začínať a sledovať lekár so skúsenosťami v liečbe chronickej hepatitídy C.

Dávkovanie

INCIVO sa má užívať perorálne v dávke 1 125 mg (tri 375 mg filmom obalené tablety) dvakrát denne (t.j. 1) spolu s jedlom. Alternatívne sa môže užiť perorálne 750 mg (dve 375 mg tablety) každých 8 hodín (q8h) spolu s jedlom. Celková denná dávka je 6 tabliet (2 250 mg). Užívanie INCIVA bez jedla alebo bez ohľadu na dávkovací interval môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií telapreviru, čo môže znížiť terapeutický účinok INCIVA.

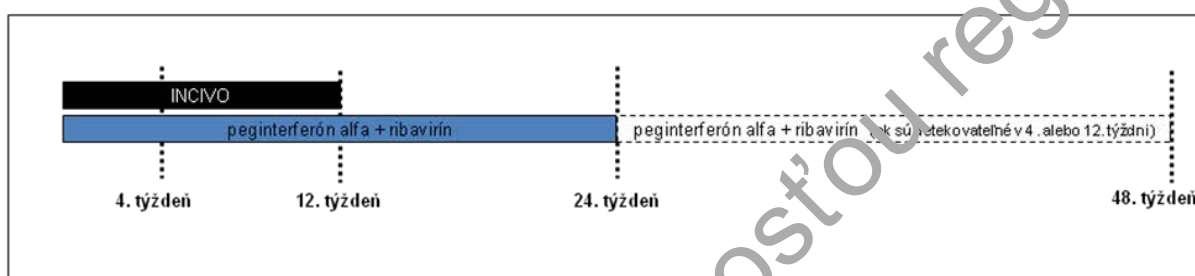
INCIVO sa má podávať spolu s ribavirínom a buď s peginterferónom alfa-2a alebo -2b. Prosím, pozrite si časti 4.4 a 5.1 týkajúce sa výberu peginterferónu alfa-2a alebo -2b. Osobité pokyny na dávkovanie peginterferónu alfa a ribavirínu si treba pozrieť v Súhrne charakteristických vlastností lieku uvedených liekov.

Dĺžka liečby – Liečba dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby a pacientov s recidívou po predchádzajúcej liečbe

Terapiu INCIVOM je nutné začínať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom a podávať ju počas 12 týždňov (pozri obrázok č. 1).

- Pacienti s nedetekovateľnou ribonukleovou kyselinou vírusu hepatitídy C (HCV RNA) (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni dostávajú doplnkovú 12-týždňovú samostatnú liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom s celkovou dĺžkou liečby 24 týždňov.
- Pacienti s detekovateľnou HCV RNA buď vo 4., alebo 12. týždni dostávajú doplnkovú samostatnú 36-týždňovú liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom s celkovou dĺžkou liečby 48 týždňov.
- U všetkých pacientov s cirhózou sa odporúča bez ohľadu na nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. alebo 12. týždni indikovať doplnkovú samostatnú 36-týždňovú liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom s celkovou dĺžkou liečby 48 týždňov (pozri časť 5.1).

Obrázok č. 1: Dĺžka liečby u pacientov bez predchádzajúcej liečby a pacientov s recidívou po predchádzajúcej liečbe

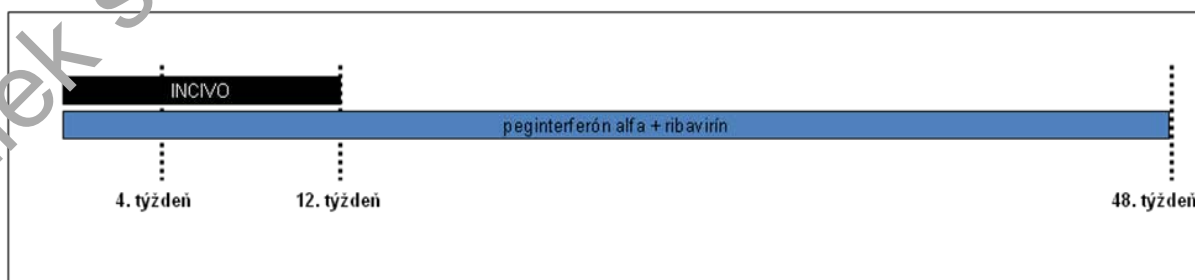


Vo 4. a 12. týždni je potrebné monitorovať hladinu HCV RNA, aby sa stanovila dĺžka liečby. V štúdiách fázy III sa na zistenie detekovateľnosti hladín HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) použilo citlivé stanovenie PCR v reálnom čase s limitom kvantifikácie 25 IU/ml a limitom detekcie 10-15 IU/ml (pozri časť 5.1). Detekovateľná HCV RNA pod dolným limitom kvantifikácie sa nemá použiť ako náhrada za “nedetekovateľná” (cieľ nezaznamenaný), pri rozhodnutiach o trvaní liečby, pretože to môže viesť k nedostatočnej dĺžke liečby alebo k vyššiemu podielu recidív. Pozri Tabuľku č. 1 Smernice na ukončovanie terapie INCIVOM, peginterferónom alfa a ribavirínom.

Dĺžka liečby – Dospelí pacienti liečení v minulosti s predchádzajúcou čiastočnou alebo žiadnou odpoveďou

Terapiu INCIVOM je nutné začínať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom a podávať ju počas 12 týždňov, po ktorých nasleduje samostatná terapia peginterferónom alfa a ribavirínom (bez INCIVA) s celkovou dĺžkou liečby 48 týždňov (pozri obrázok č. 2).

Obrázok č. 2: Dĺžka liečby pacientov liečených v minulosti s predchádzajúcou čiastočnou alebo s predchádzajúcou žiadnou odpoveďou



Vo 4. a 12. týždni je potrebné monitorovať hladinu HCV RNA. Pozri Tabuľku č. 1 Smernice na ukončovanie terapie INCIVOM, peginterferónom alfa a ribavirínom.

Všetci pacienti

Vzhľadom na to, že je veľmi nepravdepodobné, že by pacienti s neadekvátnou vírusovou odpoveďou dosiahli trvalú virologickú odpoveď (SVR, z angl. sustained virologic response), odporúča sa, aby pacienti s HCV RNA > 1 000 IU/ml vo 4. alebo 12. týždni prerušili terapiu (pozri Tabuľku č. 1).

Tabuľka č. 1: Smernice na ukončovanie terapie INCIVOM, peginterferónom alfa a ribavirínom		
Lieky	HCV RNA > 1 000 IU/ml vo 4. týždni liečby^a	HCV RNA > 1 000 IU/ml v 12. týždni liečby^a
INCIVO	trvalo vysadiť	terapia INCIVOM ukončená
peginterferón alfa a ribavirín	trvalo vysadiť	

^a liečba INCIVOM, peginterferónom alfa a ribavirínom. Tieto pokyny nemusia byť rovnaké, keď sa pred začatím liečby v INCIVOM použila liečba peginterferónom alfa a ribavirínom (pozri časť 5.1).

V štúdiách fázy III nedosiahol žiadny pacient s HCV RNA > 1 000 IU/ml vo 4. alebo v 12. týždni SVR kontinuálnou liečbou peginterferónom alfa a ribavirínom. U predtým neliečených pacientov v štúdiách fázy III, 4/16 (25 %) pacienti s hladinami HCV RNA medzi 100 IU/ml a 1 000 IU/ml v 4. týždni dosiahli SVR. U pacientov s HCV RNA medzi 100 IU/ml a 1 000 IU/ml v 12. týždni, 2/8 (25 %) dosiahli SVR.

U pacientov s predchádzajúcou nulovou odpoveďou treba zvážiť vykonanie dodatočného testu HCV RNA medzi 4. a 12. týždňom. Ak je koncentrácia HCV RNA > 1 000 IU/ml, INCIVO, peginterferón alfa a ribavirín treba vysadiť.

U pacientov, ktorí podstupujú liečbu trvajúcu 48 týždňov treba peginterferón alfa a ribavirín vysadiť, ak je HCV RNA detekovateľná v 24. alebo v 36. týždni.

INCIVO sa musí užívať spolu s peginterferónom alfa a ribavirínom, aby sa predišlo zlyhaniu liečby.

Aby sa predišlo zlyhaniu liečby, dávka INCIVA sa nesmie znižovať alebo prerušiť.

Ak sa terapia INCIVOM preruší z dôvodu nežiaducich reakcií na liek alebo z dôvodu nedostatočnej virologickej odpovede, terapia INCIVOM sa nemá znovu začínať.

Prečítajte si príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku peginterferón alfa a ribavirín, kde sú smernice o zmene dávkovania, prerušení, vysadení alebo znovu nasadení týchto liekov (pozri časť 4.4).

Pri podávaní dvakrát denne (b.i.d.), v prípade, že sa vynechá užitie dávky INCIVA v rámci 6 hodín od času, kedy sa liek zvyčajne užíva, je potrebné pacientov poučiť, aby si čím skôr zobrali spolu s jedlom predpísanú dávku INCIVA. Ak uplynulo viac ako 6 hodín od času, kedy bolo treba užiť INCIVO, dávku treba vynechať a pacient sa má vrátiť k zvyčajnému harmonogramu užívania lieku.

Pri podávaní každých 8 hodín (q8h), v prípade, že sa vynechá užitie dávky INCIVA v rámci 4 hodín od času, kedy sa liek zvyčajne užíva, je potrebné pacientov poučiť, aby si čím skôr zobrali spolu s jedlom predpísanú dávku INCIVA. Ak uplynuli viac ako 4 hodiny od času, kedy bolo treba užiť INCIVO, dávku treba vynechať a pacient sa má vrátiť k zvyčajnému harmonogramu užívania lieku.

Osobitné skupiny populácie

Poškodenie funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití INCIVA u pacientov s HCV so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl ≤ 50 ml/min) (pozri časť 4.4). U pacientov bez HCV, ktorí majú ťažké poškodenie funkcie obličiek, sa nepozorovala žiadna klinicky významná zmena v expozícii telapreviru (pozri časť 5.2). Preto sa neodporúča úprava dávky INCIVA u pacientov s HCV, ktorí majú poškodenú funkciu obličiek.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití INCIVA u pacientov na hemodialýze.

Pozrite tiež Súhrn charakteristických vlastností ribavirínu pre informácie o pacientoch s CrCl < 50 ml/min.

Poškodenie funkcie pečene

INCIVO sa neodporúča podávať pacientom so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C, skóre ≥ 7) alebo dekompenzovaným ochorením pečene (ascites, krvácanie pri portálnej hypertenzii, encefalopatia a/alebo žltáčka iného typu ako Gilbertov syndróm, pozri časť 4.4). Nie je potrebná zmena dávkovania INCIVA, ak sa podáva pacientom s hepatitídou C s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, skóre 5-6).

Prečítajte si tiež Súhrn charakteristických vlastností lieku peginterferón alfa a ribavirín, ktoré sú kontraindikované pri Childovom-Pughovom skóre ≥ 6 .

Koinfekcia HCV/vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)-1

Pacienti koinfikovaní HCV/HIV-1 majú byť liečení rovnako ako pacienti infikovaní len HCV. Treba starostlivo zvážiť liekové interakcie, pozri časti 4.4 a 4.5. Pacienti na režime založenom na efavirenze musia dostať INCIVO 1 125 mg každých 8 hodín. Výsledky získané u pacientov koinfikovaných HIV si prečítajte v časti 5.1.

Pacienti s transplantovanou pečeňou bez cirhózy

Terapiu INCIVOM je nutné začínať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom a podávať ju počas 12 týždňov, po ktorých nasleduje ďalšia 36-týždňová liečba s motným peginterferónom alfa a ribavirínom s celkovou dĺžkou liečby 48 týždňov. U stabilizovaných pacientov s transplantovanou pečeňou sa nevyžaduje úprava dávky INCIVA (pozri časti 4.8 a 5.1). Odporúča sa nižšia dávka ribavirínu (600 mg/deň) na začiatku liečby INCIVOM (pozri časť 5.1). Na začiatku a na konci liečby INCIVOM je nutné výrazne upraviť dávky súbežne podávaného takrolimu alebo cyklosporínu A (pozri časti 4.4 a 4.5, Imunosupresíva).

Starší pacienti

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o použití INCIVA u pacientov s HCV vo veku ≥ 65 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť INCIVA u detí vo veku < 18 rokov nebola doteraz stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Pacientov je potrebné poučiť, aby prehltali tablety v celku (t. j. pacienti nesmú tabletu hrýzť, lámať ani rozpúšťať).

4.3 Kontraindikácie

Prečutivnosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súčasné podávanie s liečivami, ktorých vylučovanie je silno závislé od CYP3A a ktorých zvýšená koncentrácia v plazme sa spája so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami. Medzi tieto liečivá patrí alfuzosín, amiodarón, bepridil, chinidín, astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, námeľové deriváty (dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín), lovastatín, simvastatín, atorvastatín, sildenafil alebo tadalafil (len pri použití v liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie), kvetiapín a perorálne podávaný midazolam alebo triazolam (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie s antiarytmikami triedy Ia alebo III, okrem intravenózne podávaného lidokaínu (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie INCIVA s liečivami, ktoré silne indukujú CYP3A, napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, fenytoín a fenobarbital a teda môžu spôsobiť zníženie expozície a stratu účinnosti INCIVA.

V Súhrne charakteristických vlastností lieku peginterferón alfa a ribavirín si prečítajte zoznam ich kontraindikácií, keďže INCIVO sa musí podávať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné vyrážky

Závažné, potenciálne život ohrozujúce a fatálne kožné reakcie boli hlásené v kombinovanej liečbe s INCIVOM. Toxická epidermálna nekrolýza (TEN) vrátane prípadu so smrteľným následkom bola pozorovaná v postmarketingovom sledovaní (pozri časť 4.8). Prípady úmrtia boli hlásené u pacientov s progresívnou vyrážkou a systémovými príznakmi, ktorí pokračovali v kombinovanej liečbe INCIVOM potom, čo bola u nich zistená závažná kožná reakcia.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy II a III boli hlásené závažné vyrážky (prevažne ekzematózne, svrbivé a postihujúce viac než 50 % povrchu tela) u 4,8 % pacientov, ktorí absolvovali kombinovanú liečbu s INCIVOM v porovnaní s 0,4 % pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa a ribavirín. Dostupné údaje naznačujú, že peginterferón alfa a možno aj ribavirín, môžu prispievať k frekvencii a závažnosti vyrážky, ktorá sa spája s kombinovanou liečbou INCIVOM.

Z dôvodu výskytu vyrážok prerušilo liečbu INCIVOM samotným 5,2 % pacientov a kombinovanú liečbu s INCIVOM z toho istého dôvodu prerušilo 2,6 % pacientov; pri podávaní peginterferónu alfa a ribavirínu sa nevyskytol ani jeden takýto prípad.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy II a III malo 0,4 % pacientov podozrenie na liekový hypersenzitívny syndróm s vyrážkou, eozinofiliou a systémovým postihnutím (**DRESS**, z angl. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). V klinickej praxi s INCIVOM malo menej než 0,1 % pacientov **Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)**. Všetky tieto reakcie vymizli po prerušení liečby.

DRESS sa prejavuje ako vyrážka s eozinofiliou súvisiaca s jedným alebo viacerými z nasledovných znakov: horúčka, lymfadenopatia, opuch tváre a postihnutie vnútorných orgánov (pečeň, obličky a pľúca). Môže sa objaviť kedykoľvek po začatí liečby, hoci väčšina prípadov sa objavila medzi šiestym a desiatym týždňom po začatí liečby INCIVOM.

Predpisujúci lekár musí zabezpečiť, aby boli pacienti v plnom rozsahu oboznámení s rizikom závažných vyrážok a aby svojmu lekárovi ihneď oznámili, ak sa u nich objaví nová vyrážka alebo ak sa súčasná vyrážka zhorší. Všetky závažné vyrážky je potrebné monitorovať z hľadiska ich progredovania, až kým vyrážka nezmizne. Môže trvať niekoľko týždňov, kým vyrážka zmizne. Iné lieky súvisiace so závažnými kožnými reakciami sa počas podávania kombinovanej liečby INCIVOM majú používať opatrne, aby sa zamedzilo možným dohadom, ktorý liek viedol k závažnej kožnej reakcii. V prípade závažných kožných reakcií treba zvážiť ukončenie užívania iných liekov, o ktorých je známe, že majú súvis so závažnými kožnými reakciami.

Ďalšie informácie o miernych až stredne závažných vyrážkach sú uvedené v časti 4.8.

Odporúčania pre sledovanie kožných reakcií a pre vysadenie INCIVA, ribavirínu a peginterferónu sú zhrnuté v tabuľke nižšie:

Rozsah a charakter kožných reakcií	Odporúčania pre sledovanie kožných reakcií a pre vysadenie INCIVA, ribavirínu a peginterferónu kvôli závažnej vyrážke
Mierna vyrážka: lokalizované výsevy na koži a/alebo kožné výsevy s obmedzeným rozsahom (niekoľko izolovaných miest na tele)	Sledujte progresiu alebo systémové príznaky, kým vyrážka nezmizne.
Stredne závažná vyrážka: Rozptýlená vyrážka ≤ 50 % povrchu tela	<p>Sledujte progresiu alebo systémové príznaky, kým vyrážka nezmizne. Zvážte konzultáciu s odborníkom v dermatológii.</p> <p>Pri stredne závažnej vyrážke, ktorá progreduje, treba zvážiť trvalé vysadenie INCIVA. Ak sa vyrážka nezlepší do 7 dní od vysadenia INCIVA, je potrebné ukončiť podávanie ribavirínu. Ukončenie podávania ribavirínu môže byť potrebné skôr, v prípade, že sa vyrážka napriek vysadeniu telaprevínu zhoršuje. Peginterferón alfa sa môže ďalej podávať, ak nie je ukončenie lekársky indikované.</p> <p>Pri stredne závažnej vyrážke, ktorá progreduje do závažnej vyrážky (≥ 50 % povrchu tela), natrvalo vysadte INCIVO (pozri nižšie).</p>
Závažná vyrážka: Rozsah vyrážky > 50 % povrchu tela alebo súvis s vezikulami, bulami, ulceráciami inými ako SJS	<p>Ihneď natrvalo vysadte INCIVO. Odporúča sa konzultácia s odborníkom v dermatológii.</p> <p>Sledujte progresiu alebo systémové príznaky, kým vyrážka nezmizne.</p> <p>Peginterferón alfa a ribavirín môže pokračovať. Ak sa vyrážka nezlepší do 7 dní od vysadenia INCIVA, treba zvážiť postupné alebo súčasné prerušenie alebo vysadenie ribavirínu a/alebo peginterferónu alfa. Ak je indikované, môže byť potrebné skoršie prerušenie alebo vysadenie peginterferónu alfa a ribavirínu.</p>
Závažné kožné reakcie vrátane vyrážky so systémovými príznakmi, progresívnej závažnej vyrážky, podozrenia alebo diagnostikovania generalizovaného bulózneho výsevu, DRESS, SJS/TEN, akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy, multiformného erytému	Trvalé a okamžité ukončenie podávania INCIVA, peginterferónu alfa a ribavirínu. Poradte sa s odborníkom v dermatológii.

Ak bol INCIVO vysadený z dôvodu kožnej reakcie, nesmie sa znovu podať. Prečítajte si tiež Súhrn charakteristických vlastností lieku peginterferón alfa a ribavirín z hľadiska ťažkých kožných reakcií, ktoré sa spájajú s týmito liekmi.

Anémia

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy II a III sa celkový výskyt a stupeň závažnosti anémie zvyšovali pri kombinovanej liečbe s INCIVOM v porovnaní s peginterferónom alfa a ribavirínom, keď sa podávali samostatne. Hodnoty hemoglobínu < 100 g/l sa pozorovali u 34 % pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu s INCIVOM a u 14 % pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa a ribavirín. Hodnoty hemoglobínu < 85 g/l sa pozorovali v 8 % pri kombinovanej liečbe s INCIVOM v porovnaní s 2 % pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa a ribavirín.

K poklesu hladiny hemoglobínu dochádza počas prvých 4 týždňov liečby, pričom najnižšie hodnoty sa

dosahujú ku koncu podávania INCIVA. Hodnoty hemoglobínu sa postupne zlepšujú po ukončení podávania INCIVA.

Hodnoty hemoglobínu je potrebné v pravidelných intervaloch sledovať pred začatím ako aj počas kombinovanej liečby s INCIVOM (pozri časť 4.4, Laboratórne testy).

Uprednostňovaným spôsobom zvládnutia anémie vyplývajúcej z liečby je zníženie dávky ribavirínu. Prečítajte si Súhrn charakteristických vlastností ribavirínu pre informácie o znížení dávky ribavirínu a/alebo prerušení liečby ribavirínom. Ak sa ribavirín trvalo vysadí v záujme zvládnutia anémie, INCIVO sa taktiež musí natrvalo vysadiť. Ak sa pre anémiu vysadí INCIVO, pacienti môžu pokračovať v liečbe s peginterferónom alfa a ribavirínom. Ribavirín je možné znovu začať podávať podľa odporúčania na zmenu dávkovania ribavirínu. Dávka INCIVA sa nesmie znižovať a INCIVO sa nesmie začať znovu podávať v prípade, že bol vysadený.

Gravidita a požiadavky na antikoncepciu

Vzhľadom na to, že INCIVO sa musí podávať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom, kontraindikácie a upozornenia, ktoré sa vzťahujú na tieto lieky, sa vzťahujú aj na kombinovanú liečbu.

Na všetkých zvieracích druhoch, ktoré boli vystavené pôsobeniu ribavirínu, sa potvrdili významné teratogénne a/alebo embryocídne účinky; z tohto dôvodu je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo k otehotneniu u pacientok, ako aj u partneriek liečených mužov.

Pacientky v plodnom veku a ich partneri, ako aj pacienti a ich partnerky musia počas liečby INCIVOM a po nej používať dve účinné antikoncepčné metódy, tak ako sa odporúča v Súhrne charakteristických vlastností ribavirínu a ako je opísané nižšie.

Počas podávania INCIVA a dva mesiace po ukončení liečby INCIVOM sa môže naďalej používať hormonálna antikoncepcia, ale nemusí byť spoľahlivá (pozri časť 4.5). Počas tohto obdobia je potrebné, aby pacientky v plodnom veku používali dve účinné nehormonálne antikoncepčné metódy. Dva mesiace po ukončení liečby INCIVOM je opäť vhodné užívať hormonálnu antikoncepciu ako jednu z dvoch požadovaných účinných metód na zabránenie počatia.

Pre ďalšie informácie, pozrite časť 4.5 a 4.6.

Kardiovaskulárny systém

Výsledky štúdie na zdravých dobrovoľníkoch preukázali mierny vplyv telapreviru v dávke 1 875 mg každých 8 hodín na QTcF interval pri maximálnom priemernom zvýšení upravenom na placebo 8,0 ms (90 % CI: 5,1-10,9) (pozri časť 5.1). Expozícia pri tomto dávkovaní bola porovnateľná s expozičiou u pacientov infikovaných HCV, ktorí dostávali dávky 750 mg INCIVA každých 8 hodín spolu s peginterferónom alfa a ribavirínom. Možný klinický význam týchto zistení nie je jasný.

INCIVO sa má užívať opatrne s antiarytmikami triedy Ic propafenónom a flekainidom, pričom je potrebné náležite sledovať klinický stav a EKG.

Odporúča sa opatrnosť pri predpisovaní INCIVA súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sú substrátmi CYP3A, ako napr. erytromycín, klaritromycín, telitromycín, posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol (pozri časť 4.5). Podávať INCIVO súbežne s domperidónom nie je vhodné (pozri časť 4.5). INCIVO môže zvyšovať koncentráciu súbežne podávaného lieku, čo môže mať za následok zvýšené riziko s nimi súvisiacich kardiálnych nežiaducich reakcií. V prípade, že súbežné podávanie takýchto liekov s INCIVOM sa považuje za skutočne nutné, odporúča sa klinické monitorovanie, vrátane vyšetrení EKG. Pozri tiež časť 4.3 o liekoch, ktorých podávanie spolu s INCIVOM je kontraindikované.

Nie je vhodné podávať INCIVO pacientom s vrodeným predĺžením QT intervalu alebo s rodinnou anamnézou vrodeného predĺženia QT intervalu alebo náhlejšou smrťou. V prípade, že terapia INCIVOM

u takýchto pacientov sa považuje za skutočne nutnú, je potrebné ich starostlivo sledovať, vrátane vyhodnocovania EKG.

INCIVO používajte opatrne u pacientov:

- s anamnézou získaného predĺženia QT intervalu;
- s klinicky relevantnou bradykardiou (stála srdcová frekvencia < 50 úderov za min);
- s anamnézou srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory;
- čo potrebujú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ale metabolizmus ktorých nie je primárne závislý na CYP3A4 (napr. metadón, pozri časť 4.5).

Týchto pacientov treba starostlivo sledovať, vrátane vyhodnocovania EKG.

Pred začiatkom liečby INCIVOM a počas nej je v prípade nutnosti potrebné sledovať a upravovať poruchy elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalcémia).

Použitie u pacientov s pokročilým ochorením pečene

Hypoalbuminémia a nízky počet krvných doštičiek boli identifikované ako ukazovatele závažných komplikácií ochorenia pečene ako aj liečby obsahujúcej interferón (napr. dekompenzácia pečene, závažná bakteriálna infekcia). Okrem toho sa u pacientov s týmito charakteristikami pozorovala vysoká miera anémie, ak sa INCIVO užíval s peginterferónom a ribavirínom.

INCIVO v kombinácii s peginterferónom a ribavirínom sa neodporúča u pacientov s počtom krvných doštičiek < 90 000/mm³ a/alebo albumínom < 3,3 g/dl. U pacientov s pokročilým ochorením pečene, ktorí užívajú INCIVO, sa odporúča dôkladné sledovanie a včasné riešenie nežiaducich účinkov.

Laboratórne testy

Hladinu HCV RNA je potrebné sledovať vo 4. a 12. týždni a v prípade klinickej indikácie (pozri tiež inštrukcie pre prerušenie liečby INCIVOM, časť 4.2).

Pred začatím kombinovanej liečby s INCIVOM je nutné vykonať u všetkých pacientov nasledujúce laboratórne vyšetrenia (krvný obraz s diferenciálnym počtom leukocytov, elektrolyty, sérový kreatinín, testy na funkciu pečene, TSH – tyreotropný hormón, kyselina močová).

Tu sú uvedené odporúčané východiskové hodnoty na začatie kombinovanej liečby s INCIVOM:

- hemoglobín: ≥ 120 g/l (ženy): ≥ 130 g/l (muži)
- počet krvných doštičiek ≥ 90 000/mm³
- absolútny počet neutrofilov ≥ 1 500/mm³
- adekvátne kontrolovaná funkcia štítnej žľazy (TSH)
- vypočítaný klíren kreatinínu ≥ 50 ml/min
- draslík ≥ 3,5 mmol/l
- albumín > 3,3 g/dl

Hematologické vyšetrenia (vrátane diferenciálneho počtu leukocytov) sa odporúčajú v 2., 4., 8. a 12. týždni a podľa klinického obrazu.

Biochemické vyšetrenia (elektrolyty, sérový kreatinín, kyselina močová, hepatálne enzýmy, bilirubín, TSH) sa odporúča vykonávať rovnako často ako hematologické vyšetrenia alebo podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.8).

Prečítajte si Súhrn charakteristických vlastností liekov peginterferón alfa a ribavirín, vrátane požiadaviek na testovanie gravidity (pozri časť 4.6).

Použitie INCIVA v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Všetky štúdie fázy III boli vykonané s peginterferónom alfa-2a v kombinácii s INCIVOM a ribavirínom. Nie sú k dispozícii údaje o použití INCIVA v kombinácii s peginterferónom alfa-2b u predtým liečených pacientov a limitované údaje sú k dispozícii u predtým neliečených pacientov. V otvorenej štúdii mali predtým neliečení pacienti liečení buď peginterferónom alfa-2a/ribavirínom (n = 80) alebo peginterferónom alfa-2b/ribavirínom (n = 81) v kombinácii s INCIVOM podobnú

mieru SVR. U pacientov liečených peginterferónom alfa-2b sa však častejšie vyskytol vírusový prielom (breakthrough) a bolo u nich menej pravdepodobné, že splnia kritériá pre skrátenie celkového trvania liečby (pozri časť 5.1).

Všeobecne

INCIVO sa nesmie podávať ako monoterapia a musí sa predpisovať jedine v kombinácii s peginterferónom alfa aj ribavirínom. Z tohto dôvodu je nutné pred začatím liečby INCIVOM preštudovať si Súhrn charakteristických vlastností liekov peginterferón alfa a ribavirín.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o opakovanej liečbe pacientov, u ktorých bola neúspešná terapia inhibítorom proteázy HCV NS3-4A (pozri časť 5.1).

Nedostatočná virologická odpoveď

U pacientov s nedostatočnou virologickou odpoveďou sa má liečba prerušiť (pozri časti 4.2 a 4.4.1 Laboratórne testy).

Použite INCIVA v liečbe iných genotypov HCV

Nejestvujú dostatočné klinické údaje na podporu liečby pacientov s genotypmi HCV inými než je genotyp 1. Z tohto dôvodu sa neodporúča používať INCIVO u iných pacientov než u pacientov s genotypom 1 HCV.

Poškodenie funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl < 50 ml/min) alebo u pacientov na hemodialýze nebola stanovená. Pozri časť 4.4, Laboratórne testy. Pozri tiež Súhrn charakteristických vlastností lieku ribavirín pre informácie o pacientoch s CrCl < 50 ml/min (pozri tiež časť 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

INCIVO sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre ≥ 10) alebo s dekompenzovaným ochorením pečene (ascites, krvácanie pri portálnej hypertenzii, encefalopatia a/alebo žltáčka iného typu ako Gilbertov syndróm) a neodporúča sa ho používať v týchto skupinách populácie.

INCIVO sa neskúmal u pacientov infikovaných HCV so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7-9). U pacientov bez HCV so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa pozorovala znížená expozícia telapreviru. Primeraná dávka INCIVA u pacientov infikovaných hepatitídou C so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Z tohto dôvodu sa neodporúča podávať INCIVO uvedeným pacientom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Prečítajte si Súhrn charakteristických vlastností liekov peginterferón alfa a ribavirín, ktoré sa musia podávať súčasne s INCIVOM.

Pacienti s transplantáciou orgánov

INCIVO v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom sa hodnotil u 74 pacientov infikovaných HCV-1, po transplantácii pečene bez cirhózy, ktorí dostávali buď takrolimus alebo cyklosporín A. Na začiatku liečby INCIVOM museli byť dávky súbežne podávaného takrolimu alebo cyklosporínu A výrazne znížené, vrátane predĺženia dávkovacieho intervalu takrolimu, aby sa udržali terapeutické koncentrácie imunosupresíva v plazme. Po ukončení liečby INCIVOM museli byť dávky takrolimu alebo cyklosporínu A zvýšené a dávkovací interval takrolimu skrátený. Niektorí pacienti môžu potrebovať vyššie dávky takrolimu alebo cyklosporínu A ako na začiatku liečby. Tieto zmeny sa majú zakladať na častom sledovaní plazmatických koncentrácií takrolimu alebo cyklosporínu A počas liečby INCIVOM. Pre informáciu o použití INCIVA v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom u „naivných“ pacientov a v minulosti liečených pacientov infikovaných HCV-1, ktorým bola transplantovaná pečeň a boli na stabilizovanom režime s imunosupresívami takrolimus alebo cyklosporín A, pozri časti 4.2, 4.5, Imunosupresíva, 4.8 a 5.1.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o liečbe INCIVOM v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom u pacientov pred transplantáciou pečene alebo inou transplantáciou alebo počas nej.

Koinfekcia HCV/HIV

Interakcie medzi telaprevirom a antivirotikami na HIV sú časté, preto sa treba pozorne riadiť odporúčaniami v tabuľke 2 v časti 4.5.

Spomedzi režimov liečby HIV, ktoré možno použiť (nižšie uvedený zoznam nie je vyčerpávajúci), sa má vziať do úvahy:

Atazanavir/ritonavir: táto kombinácia súvisí s vysokou frekvenciou hyperbilirubinémie/ikteru. V štúdií HPC3008 (pozri časti 4.8 a 5.1) sa počas liečby INCIVOM pozorovalo prechodné zvýšenie bilirubínu 3. stupňa (2,5 až ≤ 5 X ULN) u 39 % a 4. stupňa (> 5 X ULN) u 22 % z 59 pacientov na atazanavire/ritonavire.

Efavirenz: pri tejto kombinácii sa musí dávka telapreviru zvýšiť na 1 125 mg trikrát denne (q8h).

Koinfekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy B)

Nie sú žiadne údaje o použití INCIVA u pacientov s koinfekciou HCV/HBV.

Deti a dospelí

INCIVO sa neodporúča u detí a dospelých vo veku do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii nebola stanovená.

Ochorenie štítnej žľazy

Počas kombinovanej liečby INCIVOM sa môže vyskytnúť zvýšenie tyreotropného hormónu (TSH), čo môže naznačovať zhoršenie alebo recidívu existujúcej alebo predošlej hypotyreózy, alebo vznik hypotyreózy (pozri časť 4.8). Hladiny TSH sa majú zmerať pred a počas kombinovanej liečby INCIVOM a vhodne liečiť, vrátane novej úpravy substituovanej liečby hypotyreózy u pacientov s existujúcou hypotyreózou (pozri časť 4.4, Laboratórne testy).

Interakcie s liekmi

Telaprevir je silným inhibítorom dôležitého liek metabolizujúceho enzýmu CYP3A4. Zvýšené systémové expozície sa očakávajú, ak sa telaprevir kombinuje s liekmi vysoko metabolizovanými týmto enzýmom. Pozrite si časť 4.3 pre výpočet liekov, ktorých užívanie s INCIVOM je kontraindikované z dôvodu možných život ohrozujúcich nežiaducich účinkov alebo novej straty terapeutického účinku INCIVA. Pozrite si časť 4.5 pre stanovené a iné potenciálne závažné liekové interakcie.

Dôležité informácie o niektorých zložkách INCIVA

Tento liek obsahuje 2,3 mg sodíka v jednej tablete, čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Telaprevir sa čiastočne metabolizuje v pečeni prostredníctvom CYP3A a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). Metabolizmus zahŕňa aj iné enzýmy (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie INCIVA s liekmi, ktoré indukujú CYP3A a/alebo P-gp, môže výrazne znižovať koncentráciu telapreviru v plazme. Súbežné podávanie INCIVA s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A a/alebo P-gp, môže zvyšovať koncentráciu telapreviru v plazme.

INCIVO je silným, od času závislým inhibítorom CYP3A4 a tiež výrazne inhibuje P-gp. Časová závislosť naznačuje, že inhibícia CYP3A4 môže byť zintenzívnená v priebehu prvých 2 týždňov liečby. Po ukončení liečby môže byť potrebný približne jeden týždeň, aby sa inhibícia úplne stratila. Podávanie INCIVA môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A alebo P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Na základe výsledkov

klinických štúdií interakcií liek-liek (napr. escitalopram, zolpidem, etinylestradiol) nemožno vylúčiť indukciu metabolických enzýmov telaprevirom.

Telaprevir inhibuje organické anión transportujúce polypeptidy (OATP) OATP1B1 a OATP2B1. Súbežné podávanie INCIVA a liekov transportovaných týmito transportérmi ako napríklad fluvastatín, pravastatín, rosuvastatín a repaglinid sa má diať s opatrnosťou (pozri tabuľku 2). Simvastatín je kontraindikovaný z dôvodu predpokladaného výrazného zvýšenia expozície spôsobeného viacerými mechanizmami.

Na základe štúdií *in vitro*, telaprevir môže potenciálne zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, u ktorých je vylučovanie závislé na MATE-1 (z angl. multidrug and toxin extrusion 1) a MATE2-K (pozri tabuľku 2).

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Kontraindikácie súbežného užívania (pozri časť 4.3)

INCIVO sa nesmie podávať súbežne s liečivami, ktorých klírens je vysoko závislý na CYP3A a u ktorých zvýšené koncentrácie v plazme súvisia so závažnými a/alebo život ohrožujúcimi účinkami, ako napr. srdcová arytmia (t. j. amiodarón, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, cinidín, terfenadín) alebo periférny vazospazmus alebo ischémia (t. j. dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín), myopatia, vrátane rhabdomyolýzy (t. j. lovastatín, simvastatín, atorvastatín), predĺžená alebo zvýšená sedácia alebo útlm dýchania (t. j. kvetiapín, perorálne podávaný midazolam alebo triazolam), hypotenzia alebo srdcová arytmia (t. j. alfuzosin a sildenafil) na pľúcnu artériovú hypertenziu).

INCIVO sa nesmie súbežne podávať s antiarytmikami triedy Ia a III, okrem intravenózne podávaného lidokaínu.

INCIVO sa má užívať opatrne s antiarytmikami triedy Ic propafenómom a flekainidom, pričom je potrebné náležite sledovať klinický stav a EKG (pozri časť 4.4).

Rifampicín

Rifampicín znižuje AUC telapreviru v plazme približne o 92 %. Z tohto dôvodu sa nesmie INCIVO podávať súbežne s rifampicínom.

Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)

Pri súbežnom používaní rastlinného prípravku z lubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) sa môže plazmatická koncentrácia telapreviru znížiť. Z tohto dôvodu sa rastlinné prípravky s obsahom lubovníka bodkovaného nesmú kombinovať s INCIVOM.

Karbamazepín, fenytoín a fenobarbital

Súčasné podávanie s induktormi môže viesť k nižšej expozícii telapreviru s rizikom nižšej účinnosti. Silné induktory CYP3A, ako napr. karbamazepín, fenytoín a fenobarbital, sú kontraindikované (pozri časť 4.3).

Slabé a stredne silné induktory CYP3A

Slabým a stredne silným induktorom CYP3A sa treba vyhnúť obzvlášť u pacientov, ktorí predtým neodpovedali na liečbu (čiastoční alebo nuloví respondéri na peginterferón alfa/ribavirín), ak nie sú stanovené špecifické odporúčania pre dávkovanie (pozri tabuľku č. 2).

Ďalšie kombinácie

Tabuľka č. 2 uvádza odporúčania na dávkovanie ako výsledok liekových interakcií s INCIVOM. Uvedené odporúčania vychádzajú buď z liekových interakčných štúdií (označených *), alebo z predpokladaných interakcií na základe významu interakcie a potenciálu pre vznik závažných nežiaducich reakcií alebo straty účinnosti. Väčšina interakčných štúdií sa uskutočnila s dávkou 750 mg telapreviru každých 8 hodín (q8h). Vzhľadom na to, že režim dávkovania 1 125 mg b.i.d. má

za následok rovnakú dennú dávku s podobnou expozíciou telapreviru, očakáva sa, že príslušné liekové interakcie budú podobné.

Smer šípky (\uparrow = zvýšenie, \downarrow = zníženie, \leftrightarrow = bezo zmeny) pre každý farmakokinetický parameter vychádza z 90 % intervalu spoľahlivosti stredného geometrického pomeru, nachádzajúceho sa v rámci (\leftrightarrow) 80-125 % rozpätia, pod ním (\downarrow) alebo nad ním (\uparrow).

Tabuľka č. 2: INTERAKCIE A ODPORÚČANIA NA DÁVKOVANIE PRI INÝCH LIEKOKH		
Lieky podľa terapeutickej oblasti	Vplyv na koncentráciu INCIVA alebo súbežne podávaného lieku a možný mechanizmus	Klinická poznámka
ANALGETIKÁ		
alfentanil fentanyl	\uparrow alfentanil \uparrow fentanyl	Dôkladné monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (vrátane útlmu dýchania) sa odporúča, keď sa telaprevir užíva súčasne s alfentanilom alebo fentanylom, vrátane perorálnych, bukálnych, nazálnych a transdermálnych liekových foriem s predĺženým účinkom alebo transmurálnych preparátov fentanylu, najmä na začiatku liečby. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu alebo alfentanilu. Najvýraznejšie účinky sa očakávajú u perorálnych, nazálnych, bukálnych/sublingválnych fentanylových liekových foriem.
ANTIARYTMIKÁ		
lidokaín (intravenózne)	\uparrow lidokaín inhibícia CYP3A	Keď sa intravenózne lidokaín podáva na liečbu akútnej ventrikulárnej arytmie, vyžaduje sa opatnosť a odporúča sa klinické monitorovanie.
digoxín*	\uparrow digoxín AUC 1,35 (1,70-2,00) C_{max} 1,50 (1,36-1,65) účinnosť na transport P-gp v čreve	Spočiatku treba predpísať najnižšiu dávku digoxínu. Koncentráciu digoxínu v sére treba monitorovať a vychádzať z nej pri titrácii dávky digoxínu na dosiahnutie želaného klinického účinku.
ANTIBAKTERIÁLNE LÁČKY (ANTIBIOTIKÁ)		
klaritromycín erytromycín telitromycín troleandomycín	\uparrow telaprevir \uparrow antibiotiká inhibícia CYP3A	Pri súbežnom podávaní s INCIVOM sa vyžaduje opatnosť a odporúča sa klinické monitorovanie. Pri klaritromycíne a erytromycíne bolo hlásené predĺženie QT intervalu a torsade de pointes. Predĺženie QT intervalu bolo hlásené pri telitromycíne (pozri časť 4.4).
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín	\uparrow alebo \downarrow warfarín modulácia metabolických enzýmov	Pri súčasnom podávaní warfarínu a telapreviru sa odporúča monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR).
dabigatran	\uparrow dabigatran \leftrightarrow telaprevir účinnosť na transport P-gp v čreve	Potrebná je opatnosť, odporúča sa laboratórne a klinické sledovanie.

ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepín AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) indukcia CYP3A karbamazepínom a inhibícia CYP3A telaprevirom	Súbežné podávanie s karbamazepínom je kontraindikované.
fenytoín*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenytoín AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) indukcia CYP3A fenytoínom a inhibícia CYP3A telaprevirom	Súbežné podávanie s fenytoínom je kontraindikované.
fenobarbital	↓ telaprevir ↑ alebo ↓ fenobarbital indukcia CYP3A fenobarbitalom a inhibícia CYP3A telaprevirom	Súbežné podávanie s fenobarbitalom je kontraindikované.
ANTIDEPRESÍVA		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) neznámy mechanizmus	Neznáma klinická významnosť. Dávky bude možno potrebné zvýšiť, ak sa kombinuje s telaprevirom.
trazodón	↑ trazodón inhibícia CYP3A	Súbežné podávanie môže viesť k nežiaducim udalostiam ako nauzea, závraty, hypotenzia a synkopa. Ak sa trazodón podáva spolu s telaprevirom, túto kombináciu treba používať opatrne a treba zvážiť nižšiu dávku trazodónu.
ANTIDIABETIKÁ		
metformín	↑ metformín inhibícia MATE-1 a MATE2-K	Keď sa začína alebo končí liečba s INCIVOM u pacientov užívajúcich metformín, odporúča sa pozorné sledovanie účinnosti a bezpečnosti metformínu. Môže byť potrebná úprava dávky metformínu.
ANTIEMETIKÁ		
domperidón	↑ domperidón inhibícia CYP3A	Súčasné podávanie domperidónu spolu s INCIVOM nie je vhodné (pozri časť 4.4).

ANTIMYKOTIKÁ		
ketokonazol* itakonazol posakonazol vorikonazol	<p>↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (s ketokonazolom 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itakonazol ↑ posakonazol ↑ alebo ↓ vorikonazol</p> <p>Inhibícia CYP3A. Z dôvodu, že metabolizmus vorikonazolu zapája viaceré enzýmy, je ťažké predpovedať interakciu s telaprevirom.</p>	<p>Ak sa vyžaduje súbežné podávanie, neodporúča sa podávať vysoké dávky itakonazolu (> 200 mg/deň) alebo ketokonazolu (> 200 mg/deň). Pri itakonazole, posakonazole a vorikonazole je nutná opatrnosť a klinické monitorovanie.</p> <p>Pri vorikonazole a posakonazole bolo hlásené predĺženie QT intervalu a torsade de pointes. Pri ketokonazole bolo hlásené predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4).</p> <p>Vorikonazol sa nemá podávať pacientom, ktorí dostávajú telaprevir, s výnimkou prípadu, keď zhodnotenie pomeru prospechu a rizika odôvodňuje jeho použitie.</p>
LIEK PROTI DNE		
kolchicín	<p>↑ kolchicín inhibícia CYP3A</p>	<p>Pacienti s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene nemajú dostávať kolchicín spolu s INCIVOM pre možné riziko toxicity kolchicínu.</p> <p>U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene sa odporúča prerušiť liečbu kolchicínom alebo zredukovať liečbu kolchicínom znížením dávok kolchicínu.</p>
ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY		
rifabutín	<p>↓ telaprevir ↑ rifabutín indukcia CYP3A rifabutínom, inhibícia CYP3A telaprevirom</p>	<p>Telaprevir môže byť menej účinný z dôvodu nižšej koncentrácie. Neodporúča sa súbežne podávať rifabutín a telaprevir.</p>
rifampicín*	<p>↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicín indukcia CYP3A rifampicínom, inhibícia CYP3A telaprevirom</p>	<p>Súbežné podávanie rifampicínu s telaprevirom je kontraindikované.</p>
ANTIPSYCHOTIKÁ		
kvetiapín	<p>V dôsledku inhibície CYP3A telaprevirom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu.</p>	<p>Súbežné podávanie INCIVA a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom. Zvýšené plazmatické koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme.</p>
BENZODIAZEPÍNY		
alprazolam*	<p>↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C_{max} 0,97 (0,92-1,03)</p>	<p>Neznáma klinická významnosť.</p>

parenterálne podávaný midazolam*	↑ midazolam (intravenózne) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	Súbežné podávanie má prebiehať za podmienok, v ktorých je zabezpečené klinické monitorovanie a náležitá lekárska starostlivosť v prípade, že dôjde k útlmu dýchania a/alebo predĺženej sedácii. Treba zvážiť zníženie dávky parenterálne podávaného midazolamu, najmä ak sa podáva viac než jednorazová dávka midazolamu.
perorálny midazolam*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	
perorálny triazolam	↑ triazolam inhibícia CYP3A	Súbežné podávanie perorálneho midazolamu alebo triazolamu s telaprevirom je kontraindikované.
zolpidem (nebenzodiazepínové sedatívum)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) neznámy mechanizmus	Neznáma klinická významnosť. Na zachovanie účinnosti môže byť potrebná zvýšená dávka zolpidemu.
BLOKÁTORY VÁPNIKOVÉHO KANÁLA		
amlodipín*	↑ amlodipín AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) inhibícia CYP3A	Je potrebná opatrnosť a má sa zvážiť zníženie dávky amlodipínu. Odporúča sa klinické monitorovanie.
diltiazem felodipín nikardipín nifedipín nisoldipín verapamíl	↑ blokátory vápnikového kanála inhibícia CYP3A a/alebo účinok na transport P-gp v čreve	Je potrebná opatrnosť a klinické monitorovanie pacientov.
ANTAGONISTY CCR5		
maravirok*	↑ maravirok AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Koncentrácie telapreviru pravdepodobne nie sú ovplyvnené pri súčasnom podávaní maraviroku (na základe historických údajov a eliminačnej cesty telapreviru).	Maravirok 150 mg dvakrát denne pri súčasnom podávaní telapreviru.
KORTIKOSTEROIDY		
systémový dexametazón	↓ telaprevir indukcia CYP3A	Súčasné užívanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku telapreviru. Z tohto dôvodu treba danú kombináciu používať opatrne alebo treba zvážiť iné možnosti.
inhalačný/názálny flutikazón budesonid	↑ flutikazón ↑ budesonid inhibícia CYP3A	Súbežne podávať flutikazón alebo budesonid s telaprevirom sa neodporúča, ak potenciálny prospech pre pacienta neprevažuje nad rizikom vedľajších účinkov systémového kortikosteroidu.
ANTAGONISTA RECEPTORA ENDOTELÍNU		
bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir indukcia CYP3A bosentanom, inhibícia CYP3A a organických anión transportujúcich polypeptidov (OATP) telaprevirom	Je potrebná opatrnosť a odporúča sa klinické monitorovanie.

ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV: INHIBÍTORE HIV PROTEÁZY (PI)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) inhibícia CYP3A telaprevirom	Pri tejto kombinácii je častá hyperbilirubinémia. Odporúča sa klinické a laboratórne sledovanie hyperbilirubinémie (pozri časť 4.4 a 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) neznámy mechanizmus	Neodporúča sa súčasne podávať darunavir/ritonavir s telaprevirom (pozri časť 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) neznámy mechanizmus	Neodporúča sa súčasne podávať fosamprenavir/ritonavir s telaprevirom (pozri časť 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) neznámy mechanizmus	Neodporúča sa súčasne podávať lopinavir/ritonavir s telaprevirom (pozri časť 4.4).
ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV: INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY		
efavirenz*	↓ telaprevir 1 125 mg každých 8 hodín (podobné 750 mg každých 8 hodín) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1 125 mg každých 8 hodín) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) indukcia CYP3A efavirenzom	Ak sa podáva súbežne, má sa použiť telaprevir 1 125 mg q8h (pozri časť 4.4).
tenofovir-disoproxil-fumarát*	↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) účinok na transport P-gp v čreve	Je potrebné zvýšené klinické a laboratórne monitorovanie (pozri časť 4.4).

abakavir zidovudín	Nesledoval sa.	Nemožno vylúčiť účinok telapreviru na UDP-glukuronyltransferázu a telaprevir môže pôsobiť na plazmatické koncentrácie abakaviru alebo zidovudínu.
etravirín*	↓ telaprevir 750 mg q8h AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirín (+ TVR 750 mg q8h) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Ak sa podáva súbežne, nevyžaduje sa úprava dávky.
rilpivirín*	↓ telaprevir 750 mg q8h AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirín (+ TVR 750 mg q8h) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Ak sa podáva súbežne, nevyžaduje sa úprava dávky.
INHIBÍTORE INTEGRÁZY		
raltegravir*	↔ telaprevir AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegravir AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Ak sa podáva súbežne, nevyžaduje sa úprava dávky.
INHIBÍTORE REDUKTÁZY HMG-CoA		
atorvastatín*	↑ atorvastatín AUC 7,88 (5,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) inhibícia CYP3A a OATP ↑ telaprevirom	Súbežné podávanie atorvastatínu a telapreviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
fluvastatín pitavastatín pravastatín rosuvastatín	↑ statín inhibícia CYP3A a OATP telaprevirom	Je potrebná opatnosť a odporúča sa klinické monitorovanie. Pozrite si časť 4.3 pre inhibítory HMG-CoA reductázy, ktoré sú kontraindikované s INCIVOM.
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA/ESTROGÉN		
etinylestradiol* noretindrón*	↓ etinylestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindrón AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) neznámy mechanizmus	Ak sa hormonálne kontraceptíva podávajú súbežne s telaprevirom, je potrebné používať ďalšie metódy nehormonálnej antikoncepcie. Pacientky, ktoré dostávajú estrogény ako hormonálnu substitučnú liečbu, je potrebné klinicky sledovať so zreteľom na známky deficiencie estrogénov. Prečítajte si časti 4.4 a 4.6.

IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín* takrolimus* sirolimus	<p>↑ cyklosporín 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) ** ↑ sirolimus</p> <p>↑ telaprevir</p> <p>**vypočítané na základe údajov získaných so zníženou dávkou</p> <p>inhibícia CYP3A inhibícia transportu proteínov</p>	Bude potrebné výrazné zníženie dávky imunosupresíva s predĺžením alebo bez predĺženia dávkovacích intervalov. Pri súbežnom podávaní s telaprevirom sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny imunosupresíva v krvi, funkcie obličiek a vedľajších účinkov súvisiacich s imunosupresívom. Takrolimus môže predlžovať QT interval (pozri časť 4.4).
INHALAČNÉ BETAAGONISTY		
salmeterol	<p>↑ salmeterol inhibícia CYP3A</p>	Súčasné používanie salmeterolu a telapreviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže mať za následok zvýšené riziko kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí súvisiacich so salmeterolom, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sinusovej tachykardie (pozri časť 4.4).
INZULÍNOVÝ SEKRETAGÓG		
repaglinid	<p>↑ repaglinid inhibícia OATP telaprevirom</p>	Je potrebná opatrnosť a odporúča sa klinické monitorovanie.
NARKOTICKÉ ANALGETIKUM		
metadón*	<p>↓ R-metadón AUC 0,71 (0,66-0,76) C_{max} 0,71 (0,66-0,76) C_{min} 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>Žiadny účinok na koncentrácie neví, zaného R-metadónu.</p> <p>Vylúčenie metadónu z plazmatických proteínov.</p>	Dávku metadónu nie je potrebné pri začatí súbežnej liečby telaprevirom upravovať. Napriek tomu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov bude možno potrebné dávku metadónu počas udržiavacej terapie upraviť. Pri metadóne bolo hlásené predĺženie QT intervalu a torsade de pointes. Na začiatku a pravidelne počas liečby telaprevirom treba sledovať EKG.
buprenorfin*	<p>↔ buprenorfin AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93) C_{min} 1,06 (0,87-1,30)</p>	Nevyžaduje sa úprava dávky buprenorfinu, ak sa užíva súčasne s telaprevirom.
INHIBÍTORY PDE-5		
sildenafil tadalafil vardenafil	<p>↑ inhibítory PDE-5 inhibícia CYP3A</p>	Neodporúča sa súčasne podávať sildenafil alebo vardenafil a telaprevir. Tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie sa môže používať s opatnosťou v jednorazovej dávke, ktorá nepresiahne dávku 10 mg za 72 hodín, a so zvýšeným sledovaním nežiaducich účinkov súvisiacich s tadalafilom. Súbežné podávanie sildenafilu alebo tadalafilu a telapreviru v liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Inhibitory protónovej pumpy sa môžu podávať bezo zmeny dávkovania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití INCIVA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). INCIVO sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Antikoncepcia u mužov a žien

Keďže INCIVO sa musí používať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom, kontraindikácie a upozornenia týkajúce sa uvedených liečiv platia aj pre kombinovanú terapiu.

Z dôvodu kombinovanej liečby s peginterferónom alfa a ribavirínom, pacientky v plodnom veku a ich partneri, ako aj pacienti a ich partnerky musia používať 2 účinné antikoncepčné metódy počas liečby INCIVOM. Po ukončení liečby INCIVOM sa má postupovať podľa odporúčaní pre užívanie antikoncepcie v Súhrne charakteristických vlastností ribavirínu a podľa pokynov nižšie.

Hormonálna antikoncepcia sa môže ďalej užívať, ale nemusí byť počas podávania INCIVA a dva mesiace po ukončení liečby INCIVOM spoľahlivá (pozri časť 4.5). Počas tohto obdobia musia pacientky v plodnom veku užívať dve účinné nehormonálne metódy antikoncepcie. Dva mesiace po ukončení liečby INCIVOM je hormonálna antikoncepcia opäť vhodná ako jedna z dvoch požadovaných účinných metód kontroly počatia.

Pre ďalšie informácie pozrite Súhrn charakteristických vlastností ribavirínu a peginterferónu alfa.

Laktácia

Telaprevir a jeho hlavný metabolit sú vylučované do mlieka potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa telaprevir vylučuje aj do ľudského mlieka. Vzhľadom na možné riziko vzniku nežiaducich reakcií u dojčených detí z dôvodu kombinovanej liečby INCIVOM s peginterferónom alfa a ribavirínom je nutné pred začatím terapie prestať dojčiť. Prečítajte si Súhrn charakteristických vlastností lieku ribavirín.

Fertilita

INCIVO nemal žiadny vplyv na fertilitu ani fekunditu v štúdiách na potkanoch.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

INCIVO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie vplyvu INCIVA na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich INCIVO bola hlásená synkopa a retinopatia, čo je potrebné vziať do úvahy pri posúdení schopnosti pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Viac informácií sa uvádza tiež v Súhrne charakteristických vlastností lieku peginterferón alfa a ribavirín.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil INCIVA je založený na zlúčených údajoch z klinických štúdií fázy II a III (kontrolovaných aj nekontrolovaných), ktorých sa zúčastnilo 3 441 pacientov, čo absolvovali kombinovanú liečbu INCIVOM, a na spontánných postmarketingových hláseniach.

INCIVO sa musí podávať spolu s peginterferónom alfa a ribavirínom. Prečítajte si, prosím, príslušné Súhrny charakteristických vlastností týchto liečiv z hľadiska súvisiacich nežiaducich reakcií.

Výskyt nežiaducich liekových reakcií (ADR, z angl. adverse drug reaction) najmenej strednej intenzity (≥ 2 . stupňa) bol v skupine s INCIVOM vyšší než v skupine s placebom.

Počas liečebnej fázy INCIVOM/placebom najčastejšie hlásené ADR najmenej 2. stupňa závažnosti v skupine s INCIVOM (výskyt $\geq 5,0$ %) boli anémia, vyrážky, svrbenie, nauzea a hnačka.

Počas liečebnej fázy INCIVOM/placebom najčastejšie hlásené ADR najmenej 3. stupňa závažnosti v skupine s INCIVOM (výskyt $\geq 1,0$ %) boli anémia, vyrážky, trombocytopenia, lymfopenia, svrbenie a nauzea.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľkách

ADR na INCIVO sú uvedené v tabuľke č. 3.

ADR vymenované podľa triedy orgánových systémov (SOC, z angl. system organ class) a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú ADR usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 3: Nežiaduce liekové reakcie na INCIVO (užívaný v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom) u pacientov infikovaných HCV v klinických štúdiách^a a v postmarketingovom sledovaní		
Trieda orgánových systémov (SOC)	Kategória frekvencie	Nežiaduce liekové reakcie na INCIVO v kombinovanej terapii s peginterferónom alfa a ribavirínom
Infekcie a nákazy	časté	kandidóza ústnej dutiny
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia
	časté	trombocytopenia ^b , lymfopenia ^b
Poruchy endokrinného systému	časté	hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hyperurikémia ^b , hypokaliémia ^b
	menej časté	dna
Poruchy nervového systému	časté	dysgeúzia, synkopa
Poruchy oka	menej časté	retinopatia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea, hnačka, vracanie, hemoroidy, proktalgia
	časté	análny pruritus, rektálna hemorágia, análna fisúra
	menej časté	proktitída, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	hyperbilirubinémia ^b
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	pruritus, vyrážka
	časté	ekzém, opuchnutie tváre, exfoliatívne vyrážky
	menej časté	liekové vyrážky s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), urtikária
	zriedkavé	SJS, TEN, multiformný erytém
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	zvýšenie kreatinínu v krvi ^b , prerennálna azotémia s akútnym zlyhaním obličiek alebo bez neho
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	periférny edém, abnormálna chuť lieku

- ^a placebom kontrolované štúdie fázy II a III (zlúčené údaje) zahŕňali 1 346 pacientov infikovaných HCV
- ^b miery incidencie založené na miere hlásenia nežiaducich účinkov (ďalej pozri *Abnormálne hodnoty laboratórných vyšetrení* nižšie)

V analýze ďalšej štúdie, štúdie C211, bol bezpečnostný profil kombinovanej liečby s INCIVOM 1 125 mg dvakrát denne podobný ako bezpečnostný profil u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s INCIVOM 750 mg každých 8 hodín. Nezaznamenali sa žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

Abnormálne hodnoty laboratórných vyšetrení

Vybrané abnormálne hodnoty laboratórných vyšetrení najmenej strednej intenzity (≥ 2 . stupeň), ktoré predstavujú zhoršenie oproti východiskovému stavu a ktoré sa považujú za ADR pozorované u pacientov infikovaných HCV liečených kombinovanou liečbou INCIVOM zo zlúčených údajov získaných z placebom kontrolovaných štúdií fázy II a fázy III, sú uvedené v tabuľke nižšie:

Tabuľka 4: Vybrané laboratórne abnormality (DAIDS^a stupeň ≥ 2), ktoré predstavovali zhoršenie oproti východiskovému stavu a sú považované za nežiaduce reakcia na liek u pacientov s infekciou HCV liečených INCIVOM v kombinovanej liečbe podľa zlúčených údajov z placebom kontrolovaných štúdií fázy II a III				
		Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Zvýšenie^b				
	kyselina močová	17,9 % (10,1-12,0 mg/dl)	4,6 % (12,1-15,0 mg/dl)	1,1 % ($> 15,0$ mg/dl)
	bilirubín	13,6 % (1,6-2,5 x ULN)	3,6 % (2,6-5,0 x ULN)	0,3 % ($> 5,0$ x ULN)
	celkový cholesterol	15,4 % (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0 % ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	LDL	6,9 % (4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5 % ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	kreatinín	0,9 % (1,4-1,8 x ULN)	0,2 % (1,9-3,4 x ULN)	0 % ($> 3,4$ x ULN)
Zníženie^b				
	hemoglobín	27,0 % (9,0-9,9 g/dl alebo akékoľvek zníženie 3,5-4,4 g/dl)	51,1 % (7,0-8,9 g/dl alebo akékoľvek zníženie $\geq 4,5$ g/dl)	1,1 % ($< 7,0$ g/dl)
	počet doštičiek	24,4 % (50 000-99 999/mm ³)	2,8 % (25 000-49 999/mm ³)	0,2 % ($< 25 000$ /mm ³)
	absolútny počet lymfocytov	13,1 % (500-599/mm ³)	11,8 % (350-499/mm ³)	4,8 % (< 350 /mm ³)
	draslík	1,6 % (2,5-2,9 mEq/l)	0 % (2,0-2,4 mEq/l)	0 % ($< 2,0$ mEq/l)

NA nevzťahuje sa (z angl. not applicable)

^a The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events (DAIDS, verzia 1.0, December 2004) bolo použité v celkovom hodnotení laboratórných výsledkov.

^b Incidencia bola vypočítaná podľa počtu pacientov pre každý parameter.

Väčšina laboratórných hodnôt sa vracia na úroveň pozorovanú pri peginterferóne alfa a ribaviríne v 24. týždni, s výnimkou počtu krvných doštičiek, ktorý ostáva na úrovni nižšej než sa pozoruje pri peginterferóne alfa a ribaviríne do 48. týždňa (pozri časť 4.4).

Počas liečby INCIVOM v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom veľmi často dochádza k zvýšeniu hladiny kyseliny močovej v sére. Po ukončení liečby INCIVOM v typickom prípade

hodnoty kyseliny močovej klesajú počas nasledujúcich 8 týždňov a sú porovnateľné s hodnotami pozorovanými u pacientov, ktorí dostávajú peginterferón alfa a ribavirín samostatne.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážky

Závažné, potenciálne život ohrozujúce a fatálne kožné reakcie boli hlásené pri kombinovanej liečbe s INCIVOM, vrátane DRESS, SJS a TEN (pozri časť 4.4). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy II a III celkový výskyt a závažnosť vyrážok vzrástli, keď sa INCIVO podával súběžne s peginterferónom alfa a ribavirínom. Počas liečby INCIVOM vyrážky (všetkých stupňov) boli hlásené u 55 % pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu s INCIVOM a u 33 % pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa a ribavirín.

Viac než 90 % prípadov vyrážok boli miernej alebo stredne závažnej povahy. Vyrážky hlásené počas kombinovanej liečby s INCIVOM boli hodnotené ako typicky svrbivé, ekzematózne vyrážky a postihovali menej než 30 % povrchu tela. Polovica prípadov vyrážok sa začala rozvíjať počas prvých 4 týždňov, no vyrážky sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas kombinovanej liečby s INCIVOM. Pri miernych až stredne závažných vyrážkach nie je potrebné prerušiť kombinovanú liečbu s INCIVOM.

Pre odporúčania pre sledovanie vyrážky a prerušenie liečby INCIVOM, ribavirínom a peginterferónom alfa pozri časť 4.4. Pacientov, u ktorých sa vyskytli mierne až stredne závažné vyrážky je potrebné sledovať so zreteľom na známky progresie, avšak progredovanie nebolo časté (menej než 10 %). V klinických štúdiách väčšina pacientov dostávala antihistaminiká a topické kortikosteroidy. K zlepšeniu vyrážok dochádza po ukončení alebo prerušení podávania INCIVA; na druhej strane, môže trvať aj niekoľko týždňov, kým vyrážky úplne ustúpia.

Anémia

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy II a III bola hlásená anémia (všetkých stupňov) u 32,1 % pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu s INCIVOM a u 14,8 % pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa a ribavirín. Na zvládnutie anémie sa pristúpilo k zníženiu dávky ribavirínu. U 21,6 % pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu s INCIVOM, bolo potrebné znížiť dávku ribavirínu z dôvodu anémie v porovnaní s 1,4 % pacientov, ktorí dostávali samostatne peginterferón alfa a ribavirín. Vo všeobecnosti neboli povolené látky stimulujúce erytropoézu (ESA) a boli použité iba u 1 % pacientov v klinických štúdiách fázy II a III. V placebom kontrolovaných štúdiách fázy II a III boli transfúzie hlásené počas liečebnej fázy s INCIVOM/placebom u 2,5 % pacientov dostávajúcich INCIVOM v kombinovanej liečbe a u 0,7 % u pacientov dostávajúcich iba peginterferón alfa a ribavirín. Podieľaly transfúzií počas celej doby skúšania boli 4,6 % resp. 1,6 %. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy II a III 1,9 % pacientov prerušilo liečbu samostatným INCIVOM z dôvodu anémie a 0,9 % pacientov prerušilo kombinovanú liečbu s INCIVOM z dôvodu anémie v porovnaní s 0,5 % pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa a ribavirín (pozri časť 4.4).

Anorektálne známky a príznaky

V klinických štúdiách väčšina týchto udalostí (napr. hemoroidy, anorektálny diskomfort, análny pruritus a pocit pálenia rekta) bola mierna až stredne závažná, veľmi málo týchto udalostí viedlo k prerušeniu liečby a stav sa upravil po ukončení podávania INCIVA.

Pacienti súčasne infikovaní HIV-1

Celkový bezpečnostný profil INCIVA u pacientov súčasne infikovaných HCV/HIV-1 (ktorí buď nedostávajú alebo dostávajú antiretrovirovú liečbu) bol podobný ako bezpečnostný profil u pacientov infikovaných len HCV okrem pacientov dostávajúcich atazanavir/ritonavir, ktorí často zaznamenali prechodné zvýšenie hladiny nepriameho bilirubínu (vrátane 3. a 4. stupňa) v 2. týždni, s návratom na približnú východiskovú hodnotu okolo 12. týždňa (pozri časť 4.4).

Pacienti s transplantovanou pečeňou bez cirhózy

Celkový bezpečnostný profil INCIVA u „naivných“ pacientov a v minulosti liečených pacientov infikovaných HCV-1, ktorým bola transplantovaná pečeň a boli na stabilnom režime

s imunosupresívami takrolimus alebo cyklosporín A, bol vo všeobecnosti podobný ako bezpečnostný profil INCIVA u pacientov, ktorým nebola transplantovaná pečeň, počas liečebnej fázy INCIVOM však bola častejšie hlásená anémia (55,4 % oproti 32,1 % pri spojených údajoch bezpečnosti z fáz II-III). Na kontrolu anémie bola na začiatku liečby INCIVOM použitá nižšia úvodná dávka ribaríninu (600 mg/deň); počas celkovej liečebnej fázy bola dávka ribavirínu ďalej znížená u 36,5 % pacientov, 41,9 % dostalo ESA a 21,6 % dostalo transfúziu krvi (pozri časti 4.4 a 4.5, Imunosupresíva).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť INCIVA u detí vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia upraveného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia zaznamenaná podávaná dávka INCIVA bola 1 875 mg každých 8 hodín počas 4 dní zdravým dobrovoľníkom. V danej štúdií boli častejšie hlásené nasledujúce nežiaduce účinky pri režime dávkovania 1 875 mg každých 8 hodín v porovnaní s režimom dávkovania 750 mg každých 8 hodín: nauzea, bolesť hlavy, hnačka, znížená chuť do jedla, dysgezia a vracanie.

Na predávkovanie INCIVOM nie je dostupné žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania INCIVOM pozostáva zo všeobecných podporných opatrení, vrátane monitorovania vitálnych znakov a pozorovania klinického stavu pacienta. V indikovanom prípade neabsorbované liečivo možno eliminovať vyvolaním vracania alebo výplachom žalúdka. Výplach žalúdka sa môže urobiť iba v prípade, ak je to možné do jednej hodiny po užití. Na podporenie odstránenia neabsorbovaného liečiva možno podať tiež aktívne uhlie.

Nie je známe, či je telaprevir odstrániteľný pomocou peritoneálnej dialýzy alebo hemodialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Priamo účinkujúce antivirotikum, ATC kód: J05AE11.

Mechanizmus účinku

Telaprevir je inhibítor serínovej proteázy HCV NS3•4A, ktorá má podstatný význam pri replikácii vírusu.

Štúdie *in vitro*

Účinnosť telapreviru proti HCV

V analýze replikónu HCV subtypu 1b hodnota IC₅₀ telapreviru voči divokému typu HCV bola 0,354 μM podobná analýze infekčného vírusu subtypu 1a, kde IC₅₀ bola 0,28 μM.

Rezistencia

Variety HCV spojené s virologickým zlyhaním alebo recidívou pri liečbe boli hodnotené miestne cieleňou mutagenézou v analýze replikónu. Varianty V36A/M, T54A/S, R155K/T a A156S vyvolali nižšiu hladinu rezistencie *in vitro* na telaprevir (3- až 25-násobné zvýšenie IC₅₀ telapreviru) a varianty A156V/T a V36M+R155K vyvolali vyššiu hladinu rezistencie *in vitro* na telaprevir (> 25-násobné zvýšenie IC₅₀ telapreviru). Varianty replikónu vygenerované zo sekvencií derivovaných od pacientov vykázali podobné výsledky.

V podmienkach *in vitro* bola replikačná kapacita variantov rezistentných na telaprevir nižšia než replikačná kapacita vírusu divokého typu.

Skrížená rezistencia

Variety rezistentné na telaprevir boli testované na skríženú rezistenciu voči reprezentatívnym inhibítorm proteázy v systéme replikónu HCV. Replikóny s jedinou substitúciou na pozícii 155 alebo 156 a dvojité varianty so substitúciami na rezíduách 36 a 155 vykázali skríženú rezistenciu na všetky inhibítory proteáz, ktoré boli testované v širokom rozsahu citlivosti. Všetky skúmané varianty rezistentné na telaprevir ostávali v systéme replikónu plne citlivé na interferón alfa, ribavirín a reprezentatívne nukleozidové a nenukleozidové inhibítory polymerázy HCV. Nejestvujú žiadne klinické údaje o opakovanej liečbe pacientov, u ktorých zlyhala terapia založená na inhibítore proteázy HCV NS3-4A, ako je telaprevir, a takisto neexistujú údaje o opakovaných cykloch liečby telaprevirom.

Štúdie klinickej virológie

V klinických štúdiách fázy II a III telapreviru, počet pacientov bez predchádzajúcej liečby a pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala, pričom šlo o predominantné varianty rezistentné na telaprevir pri vstupe do štúdie (pred liečbou) bol nízky (V36M, T54A a R155K < 1 % a T54S 2,7 %). Predominantná rezistencia na telaprevir pri vstupe do štúdie nevylučuje úspešnú liečbu telaprevirom, peginterferónom alfa a ribavirínom. Vplyv predominantných rezistentných variantov na telaprevir na začiatku liečby je pravdepodobne väčší u pacientov so slabou odpoveďou na interferón, ako napríklad predchádzajúci nuloví respondéri.

Celkovo u 215 pacientov z počtu 1 169 liečených režimom T12/PB vo fáze III klinického skúšania došlo k virologickému zlyhaniu počas liečby (n = 125) alebo k recidíve (n = 90). Na základe populačných sekvenčných analýz HCV u týchto 215 pacientov sa zistil vznik variantov HCV rezistentných na telaprevir u 105 (84 %) ako virologické zlyhanie a u 55 (61 %) ako recidíva; vírus divokého typu sa zistil u 15 (12 %) ako virologické zlyhanie a u 24 (27 %) ako recidíva. Sekvenčné údaje HCV neboli k dispozícii u 16 (7 %) pacientov. V sekvenčných analýzach variantov rezistentných na telaprevir sa identifikovali substitúcie na 4 pozíciách v oblasti proteázy NS3-4A, čo súhlasí s mechanizmom účinku telapreviru (V36A/M, T54A/S, R155K/T a A156S/T/V). Vo fáze III klinickej štúdie C211, nebol rozdiel v type objavujúcich sa variantov u pacientov dostávajúcich telaprevir 1 125 mg dvakrát denne (b.i.d.) a u pacientov dostávajúcich telaprevir 750 mg každých 8 hodín (q8h). Podobné percento pacientov v oboch liečených skupinách malo v čase zlyhania varianty rezistentné na telaprevir. Virologické zlyhanie počas liečby telaprevirom bolo prevažne spojené s rezistentnými variantmi vyššej úrovne, kým recidíva bola spojená prevažne s rezistentnými variantmi nižšej úrovne alebo vírusom divokého typu.

Pacienti s HCV genotypom 1a mali prevažne samostatné a kombinované varianty V36M a R155K, kým pacienti s HCV genotypom 1b mali prevažne V36A, T54A/S a A156S/T/V varianty. Tento rozdiel je pravdepodobne spôsobený vyššou genetickou bariérou pri substitúciách V36M a R155K pri genotypoch 1b než genotypom 1a. Medzi pacientmi liečenými telaprevirom virologické zlyhanie počas liečby sa vyskytovalo častejšie u pacientov s genotypom 1a než s genotypom 1b a častejšie u nulových respondérov než v iných skupinách populácie (bez predchádzajúcej liečby, s predchádzajúcou recidívou, s predchádzajúcou čiastočnou recidívou; pozri časť 5.1, Klinické skúsenosti, Účinnosť u dospelých pacientov liečených v minulosti).

Profil rezistencie pozorovaný v štúdiu HPC3008 u pacientov koinfikovaných HCV/HIV-1 bol podobný ako profil rezistencie u pacientov infikovaných len HCV.

Profil rezistencie pozorovaný v štúdiu HPC3006 u „naivných“ pacientov a v minulosti liečených pacientov infikovaných HCV-1, ktorým bola transplantovaná pečeň a boli na stabilnom režime s imunosupresívami takrolimus alebo cyklosporín A, bol podobný ako profil rezistencie u pacientov infikovaných HCV bez transplantácie pečene.

Analýza sledovania pacientov liečených INCIVOM, ktorí nedosiahli SVR, ukázala, že populácia vírusu divokého typu sa zvýšila a populáciu variantov rezistentných na telaprevir nebolo možné po čase detekovať po ukončení liečby telaprevirom. V zmiešanej skupine 255 pacientov bez predchádzajúcej liečby a pacientov s predchádzajúcou liečbou z III. fázy štúdií 108, 111 a C216, u ktorých sa počas liečby vyskytli varianty rezistentné na telaprevir, 152 (60 %) pacientov už nemalo rezistentné varianty detekované populačným sekvenovaním (medián sledovania 10 mesiacov). Z 393 rezistentných variantov detekovaných u 255 pacientov 68 % NS3-36, 84 % NS3-54, 59 % NS3-155, 86 % NS3-156 a 52 % NS3-36M+NS3-155K variantov sa už nedetekovalo.

V štúdiu sledovania 98 pacientov bez predchádzajúcej liečby a pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala, ktorí podstúpili liečbu režimom INCIVO vo fáze II alebo III klinickej štúdie a ktorí nedosiahli SVR, varianty rezistentné na telaprevir už neboli detekované u 85 % (83/98) pacientov (medián sledovania 27,5 mesiacov). Analýza klonálneho sekvenovania podsúboru pacientov, ktorí mali HCV divokého typu podľa populačného sekvenovania (n = 20), porovnávajúc frekvenciu rezistentných variantov pred začiatkom liečby telaprevirom a počas sledovania, preukázala, že populácia variantu HCV sa u všetkých pacientov vrátila na úroveň pred liečbou. Stredný čas, za ktorý sa varianty rezistentné na telaprevir stali nedetekovateľnými, bol podľa populačného sekvenovania dlhší pre varianty NS3-36 (6 mesiacov), NS3-155 (9 mesiacov) a NS3-36M+NS3-155K (12 mesiacov) prevažne pozorované u pacientov s genotypom 1a ako pre varianty NS3-54 (2 mesiace) a NS3-156 (3 mesiace) prevažne pozorované u pacientov s genotypom 1b.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť INCIVA u pacientov s chronickou hepatítidou C genotypu 1 sa hodnotila v štyroch klinických štúdiách fázy III: 3 štúdie s účasťou pacientov bez predchádzajúcej liečby a jedna štúdia s pacientmi liečenými v minulosti (pacienti s recidívou, čiastoční respondéri a nuloví respondéri). Pacienti v týchto štúdiách, 108, 111 a C216, mali kompenzované ochorenie pečene, detekovateľnú HCV RNA a histopatológia pečene zodpovedala chronickej hepatítide C. Ak nebolo indikované inak, INCIVO sa podávalo v dávkovaní 750 mg každých 8 hodín (q8h); dávka peginterferónu alfa-2a bola 180 µg týždenne a dávka ribavirínu 1 000 mg denne (u pacientov s telesnou hmotnosťou < 75 kg) alebo 1 200 mg denne (u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg). Hodnoty HCV RNA v plazme sa merali pomocou testu COBAS® TaqMan® HCV (verzia 2.0), na použitie so systémom High Pure System. Skúška mala nižší limit kvantifikácie 25 IU/ml.

V uvedenom opise výsledkov štúdií fázy III 108, 111 a C216, SVR, považovaná za virologické vyliečenie, bola definovaná na základe zhodnotenia HCV RNA v 72. týždni štúdie s použitím posledného merania v okne. V prípade chýbajúcich údajov z okna v 72. týždni boli použité posledné údaje o HCV RNA od 12. týždňa ďalšieho sledovania po ukončení liečby. Na stanovenie SVR sa ďalej použil limit kvantifikácie 25 IU/ml.

V opise výsledkov štúdie fázy III C211, HPC3008 a HPC3006, SVR12, považovaná za virologické vyliečenie, bola definovaná na základe HCV RNA pod limitom kvantifikácie (25 IU/ml) s použitím posledného merania v okne 12 týždňov po plánovanom ukončení liečby.

Účinnosť u dospelých bez predchádzajúcej liečby

Štúdia C211

Štúdia C211 bola randomizovaná, otvorená štúdia fázy III uskutočnená u „naivných“ pacientov, ktorí boli randomizovaní do jednej z dvoch liečených skupín: INCIVO 750 mg každých 8 hodín [T12(q8h)/PR] alebo INCIVO 1 125 mg dvakrát denne [T12(b.i.d.)/PR] v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom. Prvotným cieľom bolo preukázať neinferioritu T12(b.i.d.)/PR nad T12(q8h)/PR. Všetci pacienti dostali 12-týždňovú liečbu INCIVOM v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom. V 12. týždni sa skončilo podávanie INCIVA a pacienti pokračovali s liečbou peginterferónom alfa-2a a ribavirínom. Celkové trvanie liečby bolo stanovené na základe individuálnej virologickej odpovede pacientov počas liečby. Ak pacient dosiahol nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. týždni, celkové trvanie liečby bolo 24 týždňov. V opačnom prípade bolo celkové trvanie liečby 48 týždňov.

740 zaradených pacientov malo medián veku 51 rokov (rozpätie: 18 až 70); 60 % pacientov boli muži; 21 % malo index telesnej hmotnosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5 % bolo černochoch; 2 % bolo aziatov; 85 % malo východiskovú hladinu HCV RNA $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 15 % malo premostujúcu fibrózu; 14 % malo cirhózu; 57 % malo HCV genotyp 1a a 43 % malo HCV genotyp 1b.

Podiel SVR12 pre skupinu T12(b.i.d.)/PR bol 74 % (274/369) v porovnaní so 73 % (270/371) v skupine T12(q8h)/PR s 95 % intervalom spoľahlivosti pre rozdiel: -4,9 %, 12,0 %. Nižšia hranica 95 % IS (-4,9 %) bola vyššia ako vopred stanovená hranica neinferiority -11 %, a preto sa preukázala neinferiorita T12(b.i.d.)/PR nad T12(q8h)/PR. Tabuľka 5 zobrazuje podiel odpovedí pre skupinu T12(b.i.d.)/PR a skupinu T12(q8h)/PR.

Tabuľka 5: Podiel odpovedí: Štúdia C211		
Výsledok liečby	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74 % (274/369)	73 % (270/371)
Nedetekovateľná HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. týždni	69 % (256/369)	67 % (250/371)
Nedetekovateľná HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. a 12. týždni	66 % (244/369)	63 % (234/371)
SVR u pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. a 12. týždni	89 % (218/244)	89 % (209/234)
SVR u pacientov, ktorí nemali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. a 12. týždni	45 % (56/125)	45 % (61/137)
Pacienti bez SVR	25 % (95/369)	27 % (101/371)
Virologické zlyhanie na liečbe ^b	10 % (38/369)	10 % (36/371)
Recidíva ^c	8 % (23/300)	6 % (19/293)
Iné ^d	9 % (34/369)	12 % (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg dvakrát denne počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 alebo 48 týždňov; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg každých 8 hodín počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 alebo 48 týždňov

^a Pacienti s plánovaným celkovým trvaním liečby 24 týždňov.

^b Virologické zlyhanie na liečbe zahŕňa pacientov, ktorí splnili v protokole definované virologické pravidlo pre ukončenie liečby a/alebo mali vírusový prielom.

^c Recidíva bola definovaná ako výsledok menej ako 25 IU/ml pri plánovanom konci liečby, po ktorom nasledovala HCV RNA $\geq 25 \text{ IU/ml}$ pri poslednom meraní v rámci SVR okna počas sledovania po skončení liečby.

^d Iné zahŕňa pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA na plánovanom konci liečby, ktorí však nemali vírusový prielom, a pacientov s chýbajúcim posúdením SVR počas plánovaného sledovania.

Tabuľka 6 znázorňuje podiel SVR podľa genotypu IL28B a štádia fibrózy pečene na začiatku liečby.

Tabuľka 6: Podiel SVR pre podskupiny pacientov: Štúdia C211		
Podskupina	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)
Fibróza pečene na začiatku liečby		
Žiadna fibróza alebo minimálna fibróza	80 % (138/172)	79 % (140/177)
Portálna fibróza	79 % (75/95)	80 % (68/85)
Premostujúca fibróza	67 % (32/48)	64 % (38/59)
Cirhóza	54 % (29/54)	49 % (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg dvakrát denne počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 alebo 48 týždňov;
 T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg každých 8 hodín počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 alebo 48 týždňov

Štúdia 108 (ADVANCE)

Štúdia 108 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami fázy III, ktorá sa uskutočnila s účasťou pacientov bez predchádzajúcej liečby. INCIVO sa podával počas prvých 8 týždňov liečby (T8/PR režim) alebo prvých 12 týždňov liečby (T12/PR režim) v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom buď počas 24 alebo 48 týždňov. Pacienti, ktorí mali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni, dostali 24-týždňovú liečbu peginterferónom alfa-2a a ribavirínom, pacienti, ktorí nemali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni, dostali 48-týždňovú liečbu peginterferónom alfa-2a a ribavirínom. Kontrolný režim (Pbo/PR) mal fixné trvanie liečby 48 týždňov, s placebom zodpovedajúcim telapreviru počas prvých 12 týždňov a peginterferónu alfa-2a a ribavirínu počas 48 týždňov.

Medián veku 1 088 zaradených pacientov bol 49 rokov (rozpätie: 18 až 69); 58 % pacientov boli muži; 23 % malo index telesnej hmotnosti ≥ 30 kg/m²; 9 % bolo černochoch; 11 % hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; 77 % malo východiskovú hladinu (pri vstupe do štúdie) HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml; 15 % malo premošťujúcu fibrózu; 6 % malo cirhózu; 59 % malo HCV genotypu 1a a 40 % malo HCV genotypu 1b.

Podiel SVR v skupine T8/PR bol 72 % (261/364) ($p < 0,0001$ v porovnaní so skupinou Pbo/PR48). Tabuľka č. 7 znázorňuje podiel odpovedí pri odporúčaných skupinách T12/PR a Pbo/PR48.

Tabuľka 7: Podiel odpovedí: Štúdia 108		
Výsledok liečby	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
Nedetekovateľná HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. a 12. týždni (eKVR)	58 % (212/363)	8 % (29/361)
SVR u eRVR pacientov	92 % (195/212)	93 % (27/29)
Žiadne eRVR	42 % (151/363)	92 % (332/361)
SVR u pacientov bez eRVR	60 % (90/151)	42 % (139/332)
HCV RNA < 25 IU/ml na konci liečby	82 % (299/363)	62 % (225/361)
Recidíva	4 % (13/299)	26 % (58/225)

T12/PR: INCIVO počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 alebo 48 týždňov;

Pbo/PR: placebo počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov

^a $P < 0,0001$; T12/PR v porovnaní s Pbo/PR48. Rozdiel v mierach SVR (95 % interval spoľahlivosti) medzi skupinami T12/PR a Pbo/PR bol 33 (26, 39).

^b 95 % interval spoľahlivosti

Podiel SVR bol vyšší (absolútny rozdiel najmenej 28 %) pri skupine T12/PR než pri skupine Pbo/PR48 v rámci podskupín podľa pohlavia, veku, rasy, etnickej príslušnosti, indexu telesnej hmotnosti, subtypu genotypu HCV, východiskovej HCV RNA (< 800 000, ≥ 800 000 IU/ml) a rozsahu fibrózy pečene. Tabuľka č. 8 zachytáva podiel SVR v podskupinách pacientov.

Tabuľka č. 8: Podiel SVR v podskupinách pacientov: Štúdia 108		
Podskupina	T12/PR	Pbo/PR
muži	78 % (166/214)	46 % (97/211)
vek 45 až ≤ 65 rokov	73 % (157/214)	39 % (85/216)
černosi	62 % (16/26)	29 % (8/28)
pacienti hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu	77 % (27/35)	39 % (15/38)

BMI \geq 30 kg/m ²	73 % (56/77)	44 % (38/87)
pri vstupe do štúdie HCV RNA \geq 800 000 IU/ml	77 % (215/281)	39 % (109/279)
HCV genotypu 1a	75 % (162/217)	43 % (90/210)
HCV genotypu 1b	84 % (119/142)	51 % (76/149)
fibróza pečene pri vstupe do štúdie		
bez fibrózy, minimálna fibróza alebo portálna fibróza	82 % (237/290)	49 % (140/288)
premostujúca fibróza	63 % (33/52)	35 % (18/52)
cirhóza	71 % (15/21)	38 % (8/21)

T12/PR: INCIVO počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 alebo 48 týždňov;
Pbo/PR: placebo počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov

Štúdia 111 (ILLUMINATE)

Štúdia 111 bola randomizovaná, otvorená štúdia fázy III uskutočnená s účasťou pacientov bez predchádzajúcej liečby. Štúdia bola usporiadaná na porovnanie podielu SVR u pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni, ktorí boli liečení INCIVOM počas 12 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom buď počas 24 týždňov (T12/PR24 režim) alebo 48 týždňov (T12/PR48 režim). Pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni boli randomizovaní v 20. týždni tak, aby dostávali buď 24-týždňovú alebo 48-týždňovú liečbu peginterferónom alfa-2a a ribavirínom. Primárne posúdenie spočívalo v hodnotení neinferiority, s použitím odchýlky -10,5 % 24-týždňového režimu v porovnaní s 48-týždňovým režimom u pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni.

Medián veku 540 zaradených pacientov bol 51 rokov (rovnáže: 19 až 70); 60 % pacientov boli muži; 32 % malo index telesnej hmotnosti \geq 30 kg/m²; 14 % boli černosi; 10 % bolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; 82 % malo východiskovú hladinu (pri vstupe do štúdie) HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml; 16 % malo premostujúcu fibrózu; 11 % malo cirhózu; 72 % malo HCV genotypu 1a a 27 % HCV genotypu 1b.

Celkovo 352 (65 %) pacientov malo nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni. Tabuľka č. 7 uvádza podiel odpovedí. U pacientov, ktorí mali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni, sa nezaznamenal žiaden dodatočný prínos z predĺženia liečby peginterferónom alfa-2a a ribavirínom na 48 týždňov (rozdiel v podiele SVR 2 %; 95 % interval spoľahlivosti: 4 %, 8 %).

Tabuľka č. 9: Podiel odpovedí: Štúdia 111			
Výsledok liečby	Pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni		T12/PR Všetci pacienti ^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92 % (149/162) (87 %, 96 %) ^b	90 % (144/160) (84 %, 94 %) ^b	74 % (398/540) (70 %, 77 %) ^b
HCV RNA $<$ 25 IU/ml na konci liečby	98 % (159/162)	93 % (149/160)	79 % (424/540)
Recidíva	6 % (10/159) ^c	1 % (2/149)	4 % (19/424)

T12/PR24: INCIVO počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 týždňov;
T12/PR48: INCIVO počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov

^a Všetci pacienti, t. j. celý súbor pozostáva z 322 pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni a z 218 ďalších pacientov liečených v tejto štúdii (118, ktorí nemali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni a 100, ktorí prerušili účasť na štúdii pred 20. týždňom, kedy sa uskutočnila randomizácia).

^b 95 % interval spoľahlivosti

Podiel SVR u černošských pacientov bol 62 % (45/73). Tabuľka č. 10 zachytáva podiel odpovedí SVR podľa rozsahu fibrózy pečene pri vstupe do štúdie.

Podskupina	Pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni		T12/PR Všetci pacienti ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
bez fibrózy, minimálna fibróza alebo portálna fibróza	96 % (119/124)	91 % (115/127)	77 % (302/391)
premostujúca fibróza	95 % (19/20)	86 % (18/21)	74 % (65/88)
cirhóza	61 % (11/18)	92 % (11/12)	51 % (31/61)

T12/PR24: INCIVO počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 24 týždňov;

T12/PR48: INCIVO počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov

^a Všetci pacienti, t. j. celý súbor pozostáva z 322 pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni a z 218 ďalších pacientov liečených v tejto štúdii (118, ktorí nemali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni a 100, ktorí prerušili účasť na štúdii pred 20. týždňom, kedy sa uskutočnila randomizácia).

Účinnosť u dospelých pacientov liečených v minulosti

Štúdia C216 (REALIZE)

Štúdia C216 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III uskutočnená s účasťou pacientov, ktorí nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe peginterferónom alfa-2a a ribavirínom alebo peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s predchádzajúcou recidívou (pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA ku koncu liečby s režimom na báze pegylovaného interferónu, no s detekovateľnou HCV RNA v rámci 24 týždňov sledovania liečby) a nonrespondéri v minulosti (pacienti, ktorí nemali nedetekovateľnú hladinu HCV RNA počas cyklu najmenej 12-týždňovej liečby v minulosti, prípadne ku koncu takejto liečby). Populáciu nonrespondérov tvorili dve podskupiny: čiastoční respondéri v minulosti (viac než 2 log₁₀ pokles HCV RNA alebo rovnajúce sa tejto hodnote v 12. týždni, ktorí však nedosiahli nedetekovateľnú HCV RNA ku koncu liečby s peginterferónom a ribavirínom) a nuloví respondéri v minulosti (menej než 2 log₁₀ pokles HCV RNA v 12. týždni liečby s peginterferónom a ribavirínom v minulosti).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 do jednej z troch liečebných skupín: simultánny začiatok (T12/PR48): INCIVO od 1. dňa do konca 12. týždňa; posunutý začiatok (T12(DS)/PR48): INCIVO od 5. týždňa do konca 16. týždňa; Pbo/PR48: placebo do konca 16. týždňa. Všetky liečebné režimy trvali 48 týždňov s liečbou peginterferónom alfa-2a a ribavirínom.

Medián veku 662 zaradených pacientov bol 51 rokov (rozpätie: 21 až 70); 70 % pacientov boli muži; 26 % malo index telesnej hmotnosti ≥ 30 kg/m²; 5 % bolo černochoch; 11 % bolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; 89 % malo pred vstupom do štúdie hladinu HCV RNA > 800 000 IU/ml; 22 % malo premostujúcu fibrózu; 26 % malo cirhózu; 54 % malo HCV genotypu 1a a 46 % malo HCV genotypu 1b.

Podiel SVR bol v skupine T12(DS)/PR 88 % (124/141) u pacientov s recidívou v minulosti, 56 % (27/48) u čiastočných respondérov v minulosti a 33 % (25/75) u nulových respondérov v minulosti. Tabuľka č. 11 zachytáva podiel odpovedí pre odporúčaný simultánny začiatok (T12/PR48) a ramená Pbo/PR48.

Výsledok liečby	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
pacienti s recidívou v minulosti ^a	84 % (122/145) (77 %, 90 %) ^b	22 % (15/68) (13 %, 34 %) ^b

čiasoční respondéri v minulosti ^a	61 % (30/49) (46 %, 75 %) ^b	15 % (4/27) (4 %, 34 %) ^b
nuloví respondéri v minulosti ^a	31 % (22/72) (20 %, 43 %) ^b	5 % (2/37) (1 %, 18 %) ^b
HCV RNA < 25 IU/ml na konci liečby		
pacienti s recidívou v minulosti	87 % (126/145)	63 % (43/68)
čiasoční respondéri v minulosti	73 % (36/49)	15 % (4/27)
nuloví respondéri v minulosti	39 % (28/72)	11 % (4/37)
Recidíva		
pacienti s recidívou v minulosti	3 % (4/126)	63 % (27/43)
čiasoční respondéri v minulosti	17 % (6/36)	0 % (0/4)
nuloví respondéri v minulosti	21 % (6/28)	50 % (2/4)

T12/PR48: INCIVO počas 12 týždňov, po ktorých nasledovalo placebo počas 4 týždňov, v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov;

Pbo/PR48: placebo počas 16 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov.

^a $p < 0,001$, T12/PR v porovnaní s Pbo/PR48. Rozdiel v podiele SVR (95 % interval spoľahlivosti) medzi skupinami T12/PR a Pbo/PR bol 63 (51, 74) u pacientov s recidívou v minulosti, 46 (27, 66) u čiasočných respondérov v minulosti a 26 (13, 39) u nulových respondérov v minulosti.

^b 95 % interval spoľahlivosti

Pri všetkých populáciách v tejto štúdií (pacienti s recidívou v minulosti, čiasoční respondéri v minulosti a nuloví respondéri v minulosti), bol podiel SVR vyšší v skupine T12/PR než v skupine Pbo/PR48 v rámci podskupín podľa pohlavia, rasy, etnickej príslušnosti, indexu telesnej hmotnosti, subtypu genotypu HCV, hladiny HCV RNA pri vstupe do štúdie a rozsahu fibrózy pečene. Tabuľka č. 12 zachytáva podiel SVR podľa rozsahu fibrózy pečene.

Tabuľka č. 12: Podiel SVR podľa rozsahu fibrózy pečene pri vstupe do štúdie: Štúdia C216		
Rozsah fibrózy pečene	T12/PR	Pbo/PR48
Pacienti s recidívou v minulosti		
žiadna alebo minimálna fibróza alebo portálna fibróza	84 % (68/81)	32 % (12/38)
premostujúca fibróza	86 % (31/36)	13 % (2/15)
cirhóza	82 % (23/28)	7 % (1/15)
Čiasoční respondéri v minulosti		
žiadna alebo minimálna fibróza alebo portálna fibróza	79 % (19/24)	18 % (3/17)
premostujúca fibróza	71 % (5/7)	0 (0/5)
cirhóza	33 % (6/18)	20 % (1/5)
Nuloví respondéri v minulosti		
žiadna alebo minimálna fibróza alebo portálna fibróza	31 % (9/29)	6 % (1/18)
premostujúca fibróza	47 % (8/17)	0 (0/9)
cirhóza	19 % (5/26)	10 % (1/10)

T12/PR48: INCIVO počas 12 týždňov, po ktorých nasledovalo placebo počas 4 týždňov, v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov;

Pbo/PR48: placebo počas 16 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov

Tabuľka 13 zobrazuje podiely SVR podľa odpovedí v 4. týždni (zníženie HCV RNA < 1 log₁₀ alebo ≥ 1 log₁₀) u predtým čiasočne odpovedajúcich a u predtým nereagujúcich pacientov v skupine T12(DS)/PR.

Tabuľka 13: Podiel SVR podľa odpovedí v 4. týždni (redukcia < 1 log₁₀ alebo ≥ 1 log₁₀) v skupine T12(DS)/PR48: Štúdia C216		
Predošlá odpoveď na liečbu	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	zníženie HCV RNA < 1 log₁₀ v 4. týždni	zníženie HCV RNA ≥ 1 log₁₀ v 4. týždni
Predtým čiastočne odpovedajúci	56 % (10/18)	63 % (17/27)
Predtým nereagujúci	15 % (6/41)	54 % (15/28)

^a zahŕňa iba údaje o pacientoch, u ktorých bola HCV RNA dostupná v 4. týždni

Štúdia 106 a Štúdia 107

Štúdia 106 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy II, do ktorej boli zaradení pacienti, u ktorých nebola úspešná predchádzajúca liečba peginterferónom alfa-2a a ribavirínom alebo peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. U pacientov s recidívou v minulosti v liečebnej skupine T12/PR24, ktorí mali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni liečby, bol podiel SVR 89 % (25/28) a podiel recidívy 7 %.

Štúdia 107 bola otvorená, „roll-over“ klinická štúdia (t. j. pacienti prešli z jednej štúdie do druhej) s účasťou pacientov, ktorí boli liečení v kontrolnej skupine (placebo, peginterferón alfa-2a a ribavirín) štúdie s telaprevirom fázy II a ktorí nedosiahli SVR v tejto štúdii vo fáze II. U pacientov s recidívou v minulosti v liečebnej skupine T12/PR24, ktorí mali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) vo 4. a 12. týždni liečby, bol podiel SVR 100 % (24/24).

Použitie peginterferónu alfa 2a alebo 2b

V otvorenej randomizovanej štúdii C208 vo fáze II s účasťou pacientov bez predchádzajúcej liečby sa skúmali dva typy peginterferónu alfa (2a a 2b).

Všetci pacienti dostávali 12 týždňov INCIVO v kombinácii so štandardnou terapiou peginterferón alfa/ribavirín. Pacienti boli randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín:

- INCIVO 750 mg každých 8 hodín s peginterferónom alfa-2a 180 µg týždenne a ribavirínom 1 000 alebo 1 200 mg denne
- INCIVO 750 mg každých 8 hodín s peginterferónom alfa-2b 1,5 µg/kg týždenne a ribavirínom 800 alebo 1 200 mg denne
- INCIVO 1 125 mg každých 12 hodín s peginterferónom alfa-2a 180 µg týždenne a ribavirínom 1 000 alebo 1 200 mg denne
- INCIVO 1 125 mg každých 12 hodín s peginterferónom alfa-2b 1,5 µg/kg týždenne a ribavirínom 800 alebo 1 200 mg denne.

Peginterferón alfa-2a/p peginterferón alfa-2b a ribavirín sa podávali podľa príslušného Súhrnu charakteristických vlastností lieku. V 12. týždni sa ukončilo podávanie INCIVA a pacienti pokračovali len so štandardnou terapiou. 73,8 % (59/80) pacientov v zlúčenej skupine s peginterferónom alfa-2a dosiahlo kritériá (nedetekovateľná HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) medzi 4. a 20. týždňom) pre skrátenú 24 týždňov trvajúcu liečbu peginterferónom/ribavirínom verzus 61,7 % (50/81) pacientov v zlúčenej skupine s peginterferónom alfa-2b.

Tabuľka 14: Zlúčený podiel odpovedí: Štúdia C208		
	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
Výsledky liečby		
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Vírusový prielom (breakthrough)	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Recidíva	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO užívané 12 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom užívanými 24 alebo 48 týždňov

T12/P(2b)R48: INCIVO užívané 12 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa-2b a ribavirín užívanými 24 alebo 48 týždňov

^a 95 % interval spoľahlivosti pre rozdiel bol (-10,8, 12,1)

^b Menovateľ bol počet pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) na konci liečby

Údaje o dlhodobej účinnosti

Štúdia 112 (EXTEND)

Trojročná štúdia sledovania pacientov, ktorí dosiahli SVR s režimom na báze INCIVA, preukázala, že > 99 % (122/123) pacientov si zachovalo svoj stav SVR v priebehu možného obdobia sledovania (medián trvania sledovania 22 mesiacov).

Účinnosť u dospelých s koinfekciou HCV/HIV-1

Štúdia 110

Štúdia 110 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy II uskutočnená s účasťou pacientov s chronickou koinfekciou genotypom 1 HCV/HIV, ktorí doposiaľ neboli liečení na hepatitídu C. Pacienti buď nedostávali antiretrovirovú liečbu (počet CD4 \geq 500 buniek/mm³) alebo mali stabilné kontrolované HIV (HIV RNA < 50 kópií/ml, počet CD4 \geq 300 buniek/mm³) a boli liečení efavirenzom alebo atazanavirom/ritonavírom v kombinácii s tenofovir disoproxil fumarátom a emtricitabínom alebo lamivudínom. Pacienti boli randomizovaní na 12 týždňov užívania INCIVA (750 mg každých 8 hodín, ak sa užíva v kombinácii s atazanavirom/ritonavírom, tenofovir disoproxil fumarátom a emtricitabínom alebo lamivudínom) ALEBO 1 125 mg každých 8 hodín, ak sa užíva v kombinácii s efavirenzom, tenofovir disoproxil fumarátom a emtricitabínom) alebo placebo. Všetci pacienti dostávali peginterferón alfa-2a a ribavirín počas 48 týždňov. Päťdesiatpäť zo 60 pacientov dostávalo ribavirín v stanovenej dávke 800 mg/deň a zvyšných 5 pacientov dostávalo dávku ribavirínu na základe svojej hmotnosti. V ramene T12/PR48 mali v úvode liečby 3 (8 %) pacienti premostujúcu fibrózu a 2 (5 %) pacienti cirhózu. V ramene Pbo/PR mali 2 (9 %) pacienti v úvode premostujúcu fibrózu a žiadny pacient nemal cirhózu. Tabuľka 15 nazorňuje podiely odpovedí pre ramená T12/PR48 a Pbo/PR. Podiel odpovedí v ramene Pbo/PR bol vyšší ako podiel odpovedí pozorovaný v iných klinických štúdiách s dvojkombináciou s peginterferónom (v minulosti podiel SVR < 36 %).

Tabuľka 15: Podiel odpovedí: Štúdia 110

Výsledok liečby	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Celkový podiel SVR12 ^a	74 % (28/38)	45 % (10/22)
Pacienti na režime s efavirenzom	69 % (11/16)	50 % (4/8)
Pacienti na režime s atazanavirom/ritonavírom	80 % (12/15)	50 % (4/8)
Pacienti nedostávajúci antiretrovirovú liečbu	71 % (5/7)	33 % (2/6)

T12/PR48: INCIVO počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov; Pbo/PR: placebo počas 12 týždňov s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom počas 48 týždňov

^a HCV RNA < 25 IU/ml v 12. týždni sledovania po skončení liečby

Štúdia HPC3008

Štúdia HPC3008 bola otvorená štúdia fázy 3b uskutočnená s účasťou pacientov s chronickou koinfekciou genotypom 1 HCV/HIV-1, ktorí doposiaľ neboli liečení na hepatitídu C alebo ktorí nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe peginterferónom alfa (2a alebo 2b) a ribavirínom (vrátane pacientov s recidívou v minulosti, čiastočných respondérov v minulosti a nulových respondérov v minulosti). Bolo potrebné, aby mali pacienti pri vyšetrení HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a počet CD4 > 300 buniek/mm³. Pacienti dostávali INCIVO v dávke 750 mg každých 8 hodín, s výnimkou pacientov s režimom obsahujúcim efavirenz, ktorí dostávali INCIVO v dávke 1 125 mg každých 8 hodín. Doteraz neliečení pacienti alebo pacienti s recidívou v minulosti, ktorí nemali cirhózu a dosiahli predĺženú rýchlu virologickú odpoveď (eRVR, z angl. extended rapid virologic response) dostali 12-týždňovú liečbu INCIVOM plus peginterferón alfa-2a a ribavirín, po ktorej nasledovala

12-týždňová liečba peginterferónom alfa-2a a ribavirínom (celkové trvanie liečby 24 týždňov). Doteraz neliečení pacienti a pacienti s recidívou v minulosti, ktorí nedosiahli eRVR, čiastoční respondéri v minulosti, nuloví respondéri a všetci pacienti s cirhózou dostali 12-týždňovú liečbu INCIVOM plus peginterferón alfa-2a a ribavirín, po ktorej nasledovala 36-týždňová liečba peginterferónom alfa-2a a ribavirínom (celkové trvanie liečby 48 týždňov). Všetci pacienti dostávali ribavirín v stanovenej dávke 800 mg/deň. Antiretrovirusové liečebné režimy zahŕňali efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirín alebo darunavir/ritonavir v kombinácii s tenofovirom alebo abakavirom a buď s lamivudínom alebo emtricitabínom.

Primárnym cieľom štúdie bolo posúdiť antivírusovú účinnosť INCIVA, peginterferónu alfa-2a a ribavirínu u pacientov koinfikovaných HCV/HIV-1 meraním SVR12.

162 zaradených pacientov malo medián veku 46 rokov (rozpätie: 20 až 67 rokov); 78,4 % pacientov boli muži; 6,8 % malo index telesnej hmotnosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 4,3 % bolo černochovo; 1,9 % bolo aziatov; 87,0 % malo východiskovú hladinu HCV RNA $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; 17,3 % malo prítomnosť újúcu fibrózu; 13,0 % malo cirhózu; 65,6 % malo HCV genotyp 1a; 33,8 % malo HCV genotyp 1b; 39,5 % (n = 64) nebolo doteraz liečených na HCV; 17,9 % (n = 29) malo v minulosti recidívu; 11,1 % (n = 18) boli čiastoční respondéri v minulosti; 31,5 % (n = 51) boli nuloví respondéri v minulosti. Medián (rozpätie) počtu buniek CD4 na začiatku liečby bol 651 (277 až 1 551 buniek/mm³).

Tabuľka 16 zobrazuje podiely odpovedí u doteraz neliečených pacientov a u liečených pacientov podľa podskupín (doteraz neliečení pacienti, pacienti s recidívou v minulosti a pacienti, ktorí predtým neodpovedali na liečbu).

Tabuľka 16: Výsledok liečby u dospelých pacientov s infekciou genotypom 1 HCV a koinfekciou HIV-1 v Štúdiu HPC3008			
Výsledok liečby	Liečení pacienti podľa podskupín		
	Doteraz neliečení pacienti N = 64 % (n/N)	Pacienti s recidívou v minulosti N = 29 % (n/N)	Pacienti, ktorí predtým neodpovedali na liečbu^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1 % (41/64)	62,1 % (18/29)	49,3 % (34/69)
Nedetekovateľná HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. a 12. týždni	57,8 % (37/64)	48,3 % (14/29)	42,0 % (29/69)
SVR u pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. a 12. týždni	83,8 % (31/37)	92,9 % (13/14)	89,7 % (26/29)
SVR u pacientov, ktorí nemali nedetekovateľnú HCV RNA (cieľ nezaznamenaný) v 4. a 12. týždni	37,0 % (10/27)	33,3 % (5/15)	20,0 % (8/40)
Podiely SVR u pacientov s cirhózou alebo bez nej			
Pacienti bez cirhózy	65,5 % (38/58)	61,5 % (16/26)	52,6 % (30/57)
Pacienti s cirhózou	50,0 % (3/6)	66,7 % (2/3)	33,3 % (4/12)
Výsledok u pacientov bez SVR12			
Virologické zlyhanie na liečbe ^b	21,9 % (14/64)	3,4 % (1/29)	37,7 % (26/69)
Recidíva ^c	8,9 % (4/45)	5,3 % (1/19)	8,1 % (3/37)

Iné ^d	7,8 % (5/64)	31,0 % (9/29)	8,7 % (6/69)
------------------	--------------	---------------	--------------

- ^a Pacienti, ktorí predtým neodpovedali na liečbu zahŕňajú čiastočných respondérov v minulosti a nulových respondérov v minulosti.
- ^b Virologické zlyhanie na liečbe bolo definované ako splnenie virologického pravidla pre ukončenie liečby a/alebo výskyt vírusového prielomu.
- ^c Recidíva bola definovaná ako výskyt HCV RNA ≥ 25 IU/ml počas obdobia sledovania po po predchádzajúcej HCV RNA < 25 IU/ml na plánovanom konci liečby a nedosiahnutie SVR12.
- ^d Iné zahŕňa pacientov s detekovateľnou HCV RNA na skutočnom konci liečby, ktorí však nemali vírusový prielom, a pacientov s chýbajúcim posúdením HCV RNA počas plánovného sledovania.

Pacienti s transplantovanou pečeňou

Štúdia HPC3006 bola otvorená štúdia fázy 3b u „naivných“ pacientov a v minulosti liečených pacientov infikovaných HCV genotypom 1, ktorým bola prvýkrát transplantovaná pečeň a ktorí boli na stabilnom režime s imunosupresívami takrolimus alebo cyklosporín A. Žiadny pacient nemal cirhózu pečeneového štetu. Pacienti dostávali INCIVO v dávke 750 mg každých 8 hodín. Všetci pacienti začali s dávkou 600 mg/deň ribavirínu a 180 μ g/týždeň peginterferónu alfa-2a. Všetci pacienti dostali 12-týždňovú liečbu INCIVOM spolu s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom, po ktorých nasledovala 36-týždňová liečba peginterferónom alfa-2a a ribavirínom (celková dĺžka liečby 48 týždňov).

Primárnym cieľom štúdie bolo posúdiť antivírusovú účinnosť INCIVA, peginterferónu alfa-2a a ribavirínu u pacientov infikovaných HCV s transplantovanou pečeňou meraním SVR12.

74 zaradených pacientov malo medián veku 56 rokov (rozpätie: 43 až 68 rokov); 91,9 % pacientov boli muži; 24,3 % malo index telesnej hmotnosti ≥ 30 kg/m²; 1,4 % bolo černocho; 95,9 % malo východiskovú hladinu HCV RNA $\geq 800\,000$ IU/ml; 10,8 % malo premostujúcu fibrózu; nikto nemal cirhózu; 38,9 % malo HCV genotyp 1a; 58,3 % malo HCV genotyp 1b; 2,8 % malo HCV genotyp 1d; 21,6 % malo IL28B genotyp CC; 54,1 % malo IL28B genotyp CT; 24,3 % malo IL28B genotyp TT; 28,4 % (n = 21) nebolo doteraz liečených na HCV; 71,6 % (n = 53) bolo liečených v minulosti [14,9 % (n = 11) malo v minulosti recidívu; 40,5 % (n = 30) neodpovedalo na liečbu v minulosti; 16,2 % (n = 12) nebolo možné klasifikovať]; medián času od transplantácie pečene bol 2,5 roka (rozpätie: 0,6 až 9,5 roka); 67,6 % (n = 50) dostávalo takrolimus; 32,4 % (n = 24) dostávalo cyklosporín A.

Tabuľka 17 zobrazuje celkové počty odpovedí u doteraz neliečených pacientov a u predtým liečených chronických pacientov infikovaných HCV genotypom 1 s transplantovanou pečeňou podľa podskupín (pacienti dostávajúci takrolimus alebo cyklosporín A).

Tabuľka 17: Výsledok liečby u pacientov s infekciou HCV genotypom s transplantovanou pečeňou (Štúdia HPC3006)			
Výsledok liečby	Pacienti dostávajúci takrolimus N = 50 % (n/N)	Pacienti dostávajúci cyklosporín A N = 24 % (n/N)	Všetci pacienti N = 74 % (n/N)
SVR12	66 % (33/50)	83 % (20/24)	72 % (53/74)
Výsledok u pacientov bez SVR12			
Všetci pacienti			
Virologické zlyhanie na liečbe ^a	12 % (6/50)	8 % (2/24)	11 % (8/74)
Recidíva ^b	11 % (4/37)	0	7 % (4/56)
Iné ^c	14 % (7/50)	8 % (2/24)	12 % (9/74)

- ^a Virologické zlyhanie na liečbe bolo definované ako splnenie virologického pravidla pre ukončenie liečby alebo výskyt vírusového prielomu. Poznámka: virologické pravidlá pre ukončenie liečby zohľadnené v tejto analýze výsledkov liečby sú aktuálne pravidlá pre ukončenie liečby, t.j. pravidlá odvodené od údajov o dispozícii a expozícii, na rozdiel od matematických pravidiel pre ukončenie liečby, t.j. odvodených od údajov o HCV RNA.
- ^b Recidíva bola definovaná ako výskyt detekovateľnej plazmatickej HCV RNA od plánovaného konca liečby po predchádzajúcej HCV RNA < 25 IU/ml na plánovanom konci liečby HCV a nedosiahnutie SVR12. Menovateľ (denominátor) je počet pacientov s HCV RNA < 25 IU/ml na plánovanom konci liečby alebo chýbajúca HCV RNA na plánovanom konci liečby a HCV RNA < 25 IU/ml ďalej počas obdobia sledovania od plánovaného konca liečby.
- ^c Iné zahŕňa pacientov s detekovateľnou HCV RNA na skutočnom konci liečby, ale ktorí nespĺnili definíciu virologického zlyhania na liečbe, a pacientov s chýbajúcim posúdením HCV RNA počas plánovaného sledovania.

Klinické štúdie skúmajúce QT interval

Vo dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom a aktívne kontrolovaných klinických štúdiách vykonaných s cieľom zhodnotiť účinok na QT interval, sa monoterapia telaprevirom v dávke 750 mg každých 8 hodín nespájala s klinicky relevantným účinkom na QTcF interval. V jednej zo štúdií sa hodnotil režim s telaprevirom v dávke 1 875 mg každých 8 hodín a na placebo upravené maximálne priemerné zvýšenie QTcF bolo 8,0 ms (90 % CI: 5,1-10,9). Plazmatická koncentrácia pri telaprevire v dávke 1 875 mg podávanej každých 8 hodín, ktorá sa použila v tejto klínickej štúdií, bola porovnateľná s plazmatickou koncentráciou, ktorá sa pozorovala v štúdiách s pacientmi infikovanými HCV, čo dostávali telaprevir v dávke 750 mg každých 8 hodín v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom.

Pediatrická populácia

U detí a dospelých sa nevykonali žiadne klinické štúdie.

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s INCIVOMs ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých s chronickou hepatitídou C. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti telapreviru sa hodnotili u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u jedincov s chronickou infekciou HCV. Telaprevir sa môže podávať perorálne spolu s jedlom ako 375 mg tablety v dávke 1 125 mg dva krát denne (b.i.d.) počas 12 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom. Alternatívne sa telaprevir môže podávať perorálne spolu s jedlom ako 375 mg tablety v dávke 750 mg každých 8 hodín (q8h) počas 12 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom. Expozícia telapreviru je vyššia pri súbežnom podávaní s peginterferónom alfa a ribavirínom než pri podávaní samostatného telapreviru.

Expozícia telapreviru je porovnateľná počas súbežného podávania či už s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom alebo s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom.

Absorpcia

Telaprevir má perorálnu biologickú dostupnosť, s najväčšou pravdepodobnosťou sa vstrebáva v tenkom čreve, bez dôkazu jeho vstrebávania v hrubom čreve. Maximálna plazmatická koncentrácia po jednorazovej dávke telapreviru sa obyčajne dosahuje po 4-5 hodinách. Štúdie *in vitro* uskutočnené s ľudskými bunkami Caco-2 naznačili, že telaprevir je substrát P-glykoproteínu (P-gp).

Expozícia telapreviru bola podobná bez ohľadu na to, či bola celková denná dávka 2 250 mg podaná ako 750 mg každých 8 hodín (q8h) alebo 1 125 mg dvakrát denne (b.i.d.). Na základe populačného farmakokinetického modelovania expozícií telapreviru v ustálenom stave, boli pomery geometrických priemerov najmenších štvorcov (90 % CI) pre 1 125 mg dvakrát denne (b.i.d.) verzus 750 mg každých 8 hodín (q8h) 1,08 (1,02; 1,13) pre $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) pre $C_{trough,ss}$, a 1,18 (1,12; 1,24) pre $C_{max,ss}$.

Expozícia telapreviru sa zvýšila o 20 %, keď sa užíval po kalorickom jedle s vysokým obsahom tukov (56 g tuku, 928 kcal) v porovnaní s príjmom po štandardom normálnom jedle (21 g tuku, 533 kcal).

Pri porovnaní s podaním po štandardnom normálnom kalorickom jedle expozícia (AUC) sa znížila o 73 %, keď sa telaprevir užil nalačno, o 26 % po nízkokalorickom jedle s vysokým obsahom bielkovín (9 g tuku, 260 kcal) a o 39 % po nízkokalorickom jedle s nízkym obsahom tukov (3,6 g tuku, 249 kcal). Z tohto dôvodu sa má telaprevir užívať spolu s jedlom.

Distribúcia

Telaprevir sa približne 59 % až 76 % viaže na bielkoviny plazmy. Primárne sa viaže na kyslý alfa 1 glykoproteín a albumín.

Po perorálnom podaní sa typický zdanlivý distribučný objem (V_d) odhadol na 252 l, s interindividuálnou variabilitou 72,2 %.

Biotransformácia

Telaprevir sa extenzívne metabolizuje v pečeni, pričom sa na metabolizácii podieľa hydrolyza, oxidácia a redukcia. V stolici, plazme a moči boli zistené početné metabolity. Po opakovanom perorálnom podaní sa zistili nasledujúce prevažné metabolity telapreviru: R-diastereomer telapreviru (30-násobne menej účinný), kyselina 2-pyrazínkarboxylová a metabolit, ktorý podlieha redukcii na α -ketoamidovej väzbe telapreviru (neúčinný).

CYP3A4 je čiastočne zodpovedný za metabolizmus telapreviru. Metabolizmus zahŕňa aj iné enzýmy, napríklad aldo-keto reductázy a iné proteolytické enzýmy. V štúdiách, kde sa použili rekombinantné humánne superzomy CYP, sa dokázalo, že telaprevir je inhibítorom CYP3A4; inhibícia CYP3A4 telaprevirom závislá od času a koncentrácie sa pozorovala na humánnych pečevných mikrozómoch. Žiadna relevantná inhibícia izozýmov CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 telaprevirom sa nepozorovala v podmienkach *in vitro*. Žiadna relevantná indukcia izozýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C a CYP3A telaprevirom sa nepozorovala v podmienkach *in vitro*. Na základe klinických štúdií interakcií liek-liek (napr. escitalopram, zolpidem, etinylestradiol) nemožno vylúčiť indukciu metabolických enzýmov telaprevirom.

In vitro štúdie preukázali, že telaprevir nie je inhibítorom UGT1A9 ani UGT2B7. *In vitro* štúdie s rekombinantným UGT1A3 naznačujú, že telaprevir môže inhibovať tento enzým. Klinická významnosť tohto pozorovania je neistá, pretože podanie telapreviru s jednou dávkou buprenorfinu, čiastočným substrátom UGT1A3, zdravým dospelým jedincom, nemalo za následok zvýšenie expozície buprenorfinu. *In vitro* sa nepozorovala žiadna relevantná inhibícia alkoholdehydrogenázy telaprevirom. Neskúšali sa však dosť vysoké koncentrácie na vylúčenie črevnej inhibície.

V ľudských hepatocytoch sa *in vitro* pozorovala supresia enzýmov CYP regulovaných prostredníctvom CAR, FXR a jadrových Ah-receptorov telaprevirom a VRT-127394. Klinické štúdie liekových interakcií so substrátmi CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 a UGT1A1, UGT2B7 a UGT1A3 nenaznačujú žiadny klinicky relevantný vplyv supresie pozorovanej *in vitro*. Pri iných enzýmoch a transportéroch (napr. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) regulovaných tými istými jadrovými receptormi nie je známy potenciálny klinický vplyv.

Transporteri

In vitro štúdie preukázali, že telaprevir je inhibítorom OATP1B1 a OATP2B1.

Žiadna relevantná inhibícia transportéra organických katiónov (OCT, z angl. organic cation transporter) OCT2 telaprevirom sa nepozorovala v podmienkach *in vitro*.

Telaprevir je *in vitro* slabým inhibítorom transportérov (MATE, z angl. multidrug and toxin extrusion) MATE1 a MATE2-K s IC_{50} 28,3 μ M a 32,5 μ M, v tomto poradí. Klinické dôsledky tohto zistenia nie sú v súčasnosti známe.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 750 mg 14 C-telapreviru zdravým dobrovoľníkom sa 90 % celkovej rádioaktivity obnovilo v stolici, moči a vydýchnutom vzduchu do 96 hodín po užití dávky.

Medián obnovy podanej rádioaktívnej dávky bol približne 82 % v stolici, 9 % vo vydýchnutom vzduchu a 1 % v moči. Podiel nezmeneného ^{14}C -telapreviru a VRT-127394 voči celkovej rádioaktivite obnovenej v stolici bol 31,8 % pre ^{14}C -telaprevir a 18,7 % pre VRT-127394.

Po perorálnom podaní zdanlivý celkový klírens (Cl/F) bol odhadnutý na 32,4 l/h s interindividuálnou variabilitou 27,2 %. Priemerný polčas vylučovania po jednorazovej perorálnej dávke telapreviru 750 mg bol spravidla v rozsahu asi 4,0 až 4,7 hodín. V rovnovážnom stave je efektívny polčas okolo 9-11 hodín.

Linearita/nonlinearita

Expozícia (AUC) telapreviru bola o málo vyššia než proporcionálna hodnota dávky po jednorazovom podaní 375 mg až 1 875 mg spolu s jedlom, možno v dôsledku saturácie metabolických ciest alebo transportérov efluxu.

Zvýšenie dávky zo 750 mg každých 8 hodín na 1 875 mg každých 8 hodín v štúdiu s rôznymi dávkovaním malo za následok menej než proporcionálne zvýšenie (t. j. asi 40 %) expozície telapreviru.

Osobitné skupiny populácie

Pediatrická populácia

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce detí a dospievajúcich.

Poškodenie funkcie obličiek

Farmakokinetika telapreviru sa hodnotila po podaní jednorazovej dávky 750 mg jedincami s negativitou HCV s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Priemerná C_{max} telapreviru bola o 10 % vyššia a AUC o 21 % vyššia v porovnaní so zdravými jedincami (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Telaprevir sa primárne metabolizuje v pečeni. Rovnovážna expozícia telapreviru bola o 15 % nižšia u jedincov s miernym poškodením funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, skóre 5-6) v porovnaní so zdravými jedincami. Rovnovážna expozícia telapreviru bola o 46 % nižšia u jedincov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7-9) v porovnaní so zdravými jedincami. Účinok na koncentrácie neviazaného telapreviru nie je známy (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pohlavie

Vplyv faktoru pohlavia na farmakokinetiku telapreviru sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetiky údajov z klinických štúdií s INCIVOM fázy II a III. Nebol identifikovaný žiadny relevantný vplyv pohlavia.

Rasa

Populačná farmakokinetická analýza INCIVA u pacientov infikovaných HCV ukázala, že expozícia telapreviru bola podobná u černochovo/Afroameričanov a belochov.

Starší ľudia

Existujú len obmedzené farmakokinetické údaje o použití INCIVA u pacientov s HCV vo veku ≥ 65 rokov a žiadne údaje u pacientov > 70 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia a/alebo farmakológia pri zvieratách

Pri potkanoch a psoch sa podanie telapreviru spájalo s reverzibilnou redukciou parametrov červených krviniek, čo sprevádzala regeneratívna odpoveď. U potkanov aj u psov bolo vo väčšine štúdií pozorované zvýšenie AST/ALT, zvýšenie ALT sa u potkanov po zotavení nenormalizovalo. Histopatologické nálezy v pečeni boli podobné rovnako v štúdiách s potkanmi ako aj so psami, po

zotavení sa všetky nálezy nenormalizovali. Pri potkanoch (ale nie pri psoch) telaprevir spôsobil degeneratívne zmeny na semenníkoch, ktoré boli však reverzibilné a nemali nepriaznivý vplyv na fertilitu. Vo všeobecnosti boli hladiny expozície vo vzťahu k hodnotám u človeka v štúdiách farmakológie a toxikológie u zvierat nízke.

Karcinogenéza a mutagenéza

Telaprevir sa netestoval na karcinogénny potenciál. Telaprevir ani jeho hlavný metabolit nespôsobil poškodenie DNA, keď sa testoval v štandardnej batérii skúšok na mutagenézu za prítomnosti aj absencie metabolickej aktivácie.

Narušenie fertility

Pri skúmaní na potkanoch telaprevir nemal vplyv na fertilitu ani fekunditu.

Embryofetálny vývoj

Telaprevir prestupuje placentu tak u potkanov ako aj u myši s pomerom fetálna/materná a expozícia 19-50 %. Telaprevir nemal u potkanov a myši žiadny teratogénny potenciál. V štúdií fertility a skorého embryonálneho vývoja u potkanov bolo pozorované zvýšenie počtu neživotaschopných zárodokov. Dávkovanie u zvierat neviedlo k hraničnej expozícii v porovnaní s expozíciou u ľudí.

Vylučovanie do mlieka

Pri podaní dojčiacim potkanom boli hladiny telapreviru a jeho hlavného metabolitu vyššie v mlieku v porovnaní s hladinami pozorovanými v plazme. Potomkovia potkanov vystavených telapreviru *in utero* mali pri narodení normálnu telesnú hmotnosť. Pri kŕmení mliekom samíc liečených telaprevirom však boli prírastky na hmotnosti mláďat nižšie ako normálne (pravdepodobne z dôvodu zlej chuti). Po odstavení sa hmotnosť mláďat vrátila k normálu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

acetát sukcinát hypromelózy
hydrogénfosforečnan vápenatý (bezvodý)
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
laurylsulfát sodný
sodná soľ kroskarmelózy
stearylfumarát sodný

Filmový obal tablety

polyvinylalkohol
makrogol
masienec
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Vysušovadlo nevyberajte.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) s obsahom 42 filmom obalených tabliet a uzavretá polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom a zaplombovaná indukčným tesnením. Vysušovadlo (jedno alebo dve vrecká) je priložené.

INCIVO je dostupné v balení obsahujúcom 1 fľašu (spolu 42 filmom obalených tabliet) alebo 4 fľaše (spolu 168 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/720/001 balenie so 4 fľašami
EU/1/11/720/002 balenie s 1 fľašou

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. september 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A UČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) sa zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ registrácie lieku sa musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na forme a obsahu edukačného balíka pre zdravotníckych profesionálov pred uvedením na trh v členskom štáte.

Držiteľ registrácie lieku musí zabezpečiť, aby všetci lekári, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať alebo používať INCIVO, dostali edukačný balík pre zdravotníckych profesionálov s nasledovným obsahom:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomná informácia pre používateľa
- Leták pre lekára

Leták pre lekára má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Údaje o bezpečnosti týkajúce sa vyrážky a závažných kožných nežiaducich reakcií zo štúdie fázy II a III

- Incidenciu vyrážky a závažných kožných reakcií
- Zatriedenie a manažment vyrážky a závažných kožných reakcií, najmä s ohľadom na kritériá pre pokračovanie alebo prerušenie liečby telaprevirom a iné súčasti liečby.
- Fotky vyrážok podľa rôznych stupňov

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie s 1 fľašou)

1. NÁZOV LIEKU

INCIVO 375 mg filmom obalené tablety
telaprevir

2. LIEČIVO

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 375 mg telapreviru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík.
Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.
Tablety prehltajte v celku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/720/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

incivo 375 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NÁLEPKA NA FĽAŠI (balenie s 1 fľašou)

1. NÁZOV LIEKU

INCIVO 375 mg filmom obalené tablety
telaprevir

2. LIEČIVO

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 375 mg telapreviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.
Tablety prehltajte v celku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neodstraňujte vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/720/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie so 4 fľašami)

1. NÁZOV LIEKU

INCIVO 375 mg filmom obalené tablety
telaprevir

2. LIEČIVO

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 375 mg telapreviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík.
Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

168 filmom obalených tabliet (4 fľaše po 42 tabliet)
Fľaše sa nesmú distribuovať jednotlivo.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.
Tablety prehltajte v celku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/720/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V ITRAILLOVOM PÍSME

incivo 375 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NÁLEPKA NA FĽAŠI (balenie so 4 fľašami)

1. NÁZOV LIEKU

INCIVO 375 mg filmom obalené tablety
telaprevir

2. LIEČIVO

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 375 mg telapreviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.
Tablety prehltajte v celku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neodstraňujte vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/720/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

INCIVO 375 mg filmom obalené tablety telaprevir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je INCIVO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete INCIVO
3. Ako užívať INCIVO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať INCIVO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je INCIVO a na čo sa používa

INCIVO pôsobí proti vírusu, ktorý spôsobuje infekciu hepatitídou C a používa sa na liečbu chronickej infekcie hepatitídou C u dospelých pacientov (vo veku 18-65 rokov) v kombinácii s peginterferénom alfa a ribavirínom. INCIVO obsahuje liečivo nazývané telaprevir a patrí do skupiny liekov nazývaných „inhibitory proteázy NS3-4A“. Inhibitor proteázy NS3-4A znižuje množstvo vírusu hepatitídy C vo Vašom tele. INCIVO sa nesmie používať samotný a musí sa užívať v kombinácii s peginterferénom alfa a ribavirínom, aby sa zabezpečil účinok liečby. INCIVO sa môže používať u pacientov s chronickou infekciou hepatitídou C, ktorí predtým neboli liečení alebo u pacientov s chronickou infekciou hepatitídou C, ktorí boli predtým liečení interferénom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete INCIVO

Neužívajte INCIVO, ak ste alergický na telaprevir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozorňujeme na to, že sa INCIVO musí používať v kombinácii s peginterferénom alfa a ribavirínom, pozrite si tiež ich kontraindikácie v písomných informáciách pre používateľa peginterferónu alfa a ribavirínu (napr. opatrenia týkajúce sa otehotnenia určené mužom a ženám). Ak si nie ste istý niektorou kontraindikáciou uvedenou v tejto písomnej informácii pre používateľa, spýtajte sa svojho lekára.

INCIVO neužívajte spolu so žiadnym z nasledujúcich liekov, pretože môžu zvýšiť riziko závažných nežiaducich účinkov a/alebo ovplyvniť spôsob, akým INCIVO alebo iný liek účinkuje:

Liek (názov liečiva)	Účel použitia lieku
alfuzosín	na liečbu príznakov zväčšenej prostaty (antagonisty alfa-1-adrenergických receptorov)
amiodarón, bepridil, chinidín, iné antiarytmiká triedy Ia alebo III	na liečbu niektorých porúch srdca ako nepravidelný tlkot srdca (antiarytmiká)
astemizol, terfenadín	na liečbu príznakov alergie (antihistaminiká)
rifampicín	na liečbu niektorých infekcií ako tuberkulóza (antituberkulotikum)
dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín	na liečbu migrény a bolesti hlavy (námeľové alkaloidy)
cisaprid	na liečbu žalúdočných ťažkostí (na ovlivnenie pohybu v tráviacom trakte)
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinný prípravok na úľavu od úzkosti
atorvastatín, lovastatín, simvastatín	na zníženie hladín cholesterolu (inhibitory HMG CoA reductázy)
pimozid	na liečbu psychiatrických porúch (neuroleptiká)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil alebo tadalafil sa nesmie používať na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna artériová hypertenzia. Sildenafil a tadalafil sú na iné použitie. Prosím, pozri časť „Iné lieky a INCIVO“.
kvetiapín	na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy
midazolam (užívaný cez ústa), triazolam (užívaný cez ústa)	na pomoc pri spánku a/alebo na úľavu od úzkosti (sedatíva/hypnotiká)
karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín	na liečbu epileptických záchvatov (antikonzulzíva)

Ak užívate niečo iné, vyssie uvedeného, požiadajte svojho lekára o zmenu na iný liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať INCIVO, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

INCIVO sa musí užívať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom. Preto je veľmi dôležité, aby ste si tiež prečítali písomné informácie pre používateľa týchto liekov. Ak máte akékoľvek otázky ohľadom týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Dôkladne si prečítajte nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ktorý vás lieči na vírusovú hepatitídu C (HCV), ak sa vás niektorý z nich týka.

- Kožná vyrážka
U pacientov užívajúcich INCIVO môže dôjsť k vzniku kožných vyrážok. Môže ich sprevádzať svrbenie. Vyrážky bývajú zvyčajne mierne alebo stredne závažné, no môžu byť alebo môžu sa postupom času stať závažnými a/alebo život ohrozujúcimi. **Okamžite vyhľadajte lekára**, ak sa rozvinú vyrážky alebo ak sa vyrážky zhoršia. INCIVO sa nesmie začať znovu užívať, ak vám ho

lekár vysadil. **Musíte si pozorne prečítať informácie o vyraážke v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.**

- Anémia (zníženie počtu červených krviniek)
Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví únava, slabosť, dýchavičnosť, točenie hlavy a/alebo pocit rýchleho tlkotu srdca. Môžu to byť príznaky anémie.
- Problémy so srdcom
Oznámte svojmu lekárovi, ak trpíte na srdcové zlyhávanie, nepravidelný tlkot srdca, pomalý pulz, že máte zaznamenanú abnormálnu srdcovú činnosť (na EKG) nazývanú „syndróm dlhého QT“, alebo že máte v rodinnej anamnéze ochorenie srdca nazývané „syndróm vrodeného QT“. Lekár môže počas vašej liečby INCIVOM požadovať ďalšie vyšetrenia.
- Problémy s pečeňou
Oznámte lekárovi, ak máte iné ťažkosti s pečeňou ako napríklad zlyhanie pečene. Znakom môže byť zožltnutie kože alebo očí (žltáčka), opuch žalúdka (ascites) alebo nôh kvôli tekutinám a krvácanie z opuchnutých žíl (varixy) v pažeráku (ezofág). Lekár rozhodne, nakoľko je u vás ochorenie pečene vážne ešte predtým, ako rozhodne o tom, či môžete užívať INCIVO.
- Infekcie
Oznámte lekárovi, ak máte hepatitídu B, aby váš lekár mohol rozhodnúť, či je INCIVO pre vás vhodné.
- Transplantácia orgánov
Oznámte lekárovi, ak ste podstúpili alebo podstúpite transplantáciu pečene alebo iného orgánu, pretože v tomto prípade nemusí byť INCIVO pre vás vhodné.

Krvné testy

Lekár bude robiť krvné testy pred začatím liečby a pravidelne počas nej:

- aby videl, koľko vírusu je vo vašej krvi a aby stanovil, či máte ten typ vírusu (genotyp 1), ktorý možno liečiť INCIVOM. Rozhodnutie týkajúce sa vašej liečby možno založiť na výsledkoch týchto testov. Lekár bude sledovať vašu skorú odpoveď na liečbu a koľko vírusu máte v krvi. Ak liečba neúčinkuje, môže lekár lek vysadiť. INCIVO sa nesmie začať znovu používať, ak vám ho lekár vysadil.
- aby skontroloval, či máte známiu (pokles počtu červených krviniek).
- aby skontroloval zmeny v niektorých hodnotách vašich krviniek alebo v zložení krvi. Možno to zistiť z výsledkov krvných testov. Lekár vám to vysvetlí. Príklady sú: krvný obraz, hladiny hormónu štítnej žľazy (žľaza v krku, ktorá kontroluje metabolizmus), pečeňové a obličkové testy.

INCIVO sa používal iba u obmedzeného počtu pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, poraďte sa o použití INCIVA so svojím lekárom.

Deti a dospelí

INCIVO nie je určený na použitie u detí a dospelých, pretože nebol dostatočne skúšaný u pacientov mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a INCIVO

INCIVO môže ovplyvňovať účinok iných liekov alebo iné lieky môžu ovplyvniť INCIVO. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Oznámte lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

liek (názov liečiva)	Účel použitia lieku
flekainid, propafenón	na liečbu niektorých porúch srdca, ako napr. nepravidelný tlkot srdca (antiarytmiká)
alfentanil, fentanyl	na liečbu bolesti (analgetiká) alebo používané počas operácie na navodenie spánku
digoxín, intravenózne (podávaný do žily) lidokain	na liečbu niektorých porúch srdca, ako napr. abnormálny tlkot srdca (antiarytmiká)
klaritromycín, erytromycín, telitromycín, troleandomycín	na liečbu infekcií (antibiotiká)
warfarín, dabigatran	na zabránenie vzniku krvných zrazenín (antikoagulanciá)
escitalopram, trazodón	na liečbu porúch nálady (antidepresíva)
metformín	na liečbu cukrovky (antidiabetiká)
domperidón	na liečbu vracania a nevoľnosti (antiemetiká)
itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	na liečbu hubových infekcií (antimykotiká)
kolchicín	na liečbu zápalu kĺbov (látky proti dňu)
rifabutín	na liečbu infekcií (antimykobakteriálne látky)
alprazolam, midazolam podávaný injekčne	na podpora spánku a/alebo zmiernenie úzkosti (benzodiazepíny)
zolpidem	na podpora spánku a/alebo zmiernenie úzkosti (nebenzodiazepínové sedatíva)
amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, nisoldipín, verapamil	na zníženie tlaku krvi (blokátory kalciového kanála)
maravirok	na liečbu infekcií HIV (antagonista CCR5)
budesonid, inhalačný/nazálny (podávaný do nosa) flutikazón, dexametazón, ak sa podáva cez ústa alebo injekčne	na liečbu astmy alebo na liečbu zápalových a autoimunitných stavov (kortikosteroidy)
bosentan	na liečbu ochorenia srdca a pľúc, ktoré sa volá pľúcna artériová hypertenzia (antagonista receptora endotelínu)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	na liečbu infekcií HIV (inhibítory HIV proteázy)
abakavir, efavirenz, tenofovir disoproxil fumarát, zidovudín	na liečbu infekcií HIV (inhibítory reverznej transkriptázy)
fluvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín	na zníženie hladiny cholesterolu (inhibítory HMG CoA reductázy)
všetky typy hormonálnej antikoncepcie	hormonálna antikoncepcia
lieky na báze estrogénu	hormonálna substitučná liečba
cyklosporín, sirolimus, takrolimus	na potlačenie imunitného systému (imunosupresíva), lieky používané na niektoré reumatické ochorenia alebo na zabránenie ťažkostí s transplantáciou orgánov
salmeterol	na zlepšenie dýchania pri astme (inhalačné betaagonisty)
repaglinid	na liečbu diabetu typu II (liek znižujúci hladinu glukózy v krvi)
metadón	na liečbu závislosti na opiátoch (narkotikách)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu ochorenia srdca a pľúc, ktoré sa nazýva pľúcna artériová hypertenzia (inhibítory PDE-5)

INCIVO a jedlo a nápoje

INCIVO sa musí vždy užívať s jedlom. Jedlo je dôležité preto, aby sa do vášho tela dostalo správne množstvo lieku.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste **tehotná**, nesmiete brať INCIVO. INCIVO sa musí užívať v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom. Ribavirín môže poškodiť nenarodené dieťa. Preto je nanajvýš dôležité, aby ste urobili všetky opatrenia na to, aby ste počas tejto liečby neotehotneli.

Ak vy alebo vaša partnerka otehotnie počas liečby INCIVOM alebo v nasledujúcich mesiacoch, okamžite vyhľadajte lekára (pozrite časť „*Opatrenia týkajúce sa otehotnenia určené mužom a ženám nižšie*“).

Ak **dojčíte**, musíte prestať dojčiť ešte pred začiatkom užívania INCIVA. Nie je známe, či sa telaprevir, liečivo v INCIVE, nachádza v materskom mlieku.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Opatrenia týkajúce sa otehotnenia určené mužom a ženám

Vzhľadom na to, že INCIVO sa musí používať v kombinácii s ribavirínom a ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, musia pacientky aj pacienti dodržiavať **zvláštne opatrenia**, aby zabránili tehotenstvu. Akákoľvek metóda kontroly počatia môže zlyhať, preto musíte vy a váš partner/ka **pocas liečby INCIVOM a po nej** používať najmenej dve účinné metódy kontroly počatia. Po ukončení liečby INCIVOM, si pre pokračovanie antikoncepcie a opatrení pozrite písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu.

Pacientky v plodnom veku a ich partneri

Hormonálna antikoncepcia nemusí byť počas liečby INCIVOM spoľahlivá. Preto musíte vy a váš partner/ka používať dve iné metódy na kontrolu počatia počas užívania INCIVA a 2 mesiace po ňom.

Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa peginterferónu alfa a ribavirínu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí pacienti môžu počas liečby INCIVOM omdlievať alebo mať problémy so zrakom. Nevedte vozidlá ani neobsluhujte stroje, ak vám je počas užívania INCIVA na omdlenie alebo máte problém so zrakom.

Pozrite si tiež písomné informácie pre používateľa peginterferónu alfa a ribavirínu.

INCIVO obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 2,3 mg sodíka v jednej tablete, čo sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka. Oznámte svojmu lekárovi, ak musíte kontrolovať svoj príjem sodíka a dodržiavajte diétu s nízkym obsahom sodíka.

3 Ako užívať INCIVO

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pokyny na správne užívanie

Váš lekár rozhodne, ktoré dávkovanie je vhodné pre vás.

Odporúčaný dávkovací režim je:

- **3 tablety INCIVA dvakrát denne (ráno a večer) spolu s jedlom.** Celková dávka je 6 tabliet denne.
- **alebo**
- **2 tablety INCIVA každých 8 hodín spolu s jedlom.** Celková dávka je 6 tabliet denne.

Ak máte infekciu vírusom hepatitídy C a tiež infekciu vírusom ľudskej nedostatočnosti a užívate efavirenz, odporúčaný režim dávkovania je **3 tablety INCIVA každých 8 hodín spolu s jedlom**.

Vždy musíte užívať INCIVO s jedlom, pretože je to dôležité pre dosiahnutie správnej hladiny lieku v organizme. Svoju dávku INCIVA nesmiete znížiť. Tablety prehltnite v celku. Pred prehltnutím ich nehryzte, nelámate ani nerozpúšťajte. Oznamte ošetrojúcemu personálu, ak máte ťažkosti s prehĺtaním celých tabliet.

Vzhľadom na to, že sa INCIVO vždy užíva spolu s peginterferónom alfa a ribavirínom, prosím, prečítajte si tiež pokyny o dávkovaní týchto liekov v texte písomnej informácie pre používateľa týchto liekov. Ak potrebujete pomoc, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

INCIVO užívajte spolu s peginterferónom alfa a ribavirínom 12 týždňov. Celkové trvanie liečby peginterferónom alfa a ribavirínom kolíše medzi 24 až 48 týždňami v závislosti na odpovedi na liečbu a na tom, či ste sa už predtým liečili. Lekár vám zmeria hladiny vírusu v krvi v 4. a 12. týždni, aby stanovil dĺžku liečby. Odporúčaná celková dĺžka liečby u pacientov, ktorým bola transplantovaná pečeň, je 48 týždňov. Prosím, poraďte sa s lekárom a dodržujte ním odporúčenú dĺžku liečby.

Ak lekár ukončí liečbu INCIVOM kvôli vedľajším účinkom alebo preto, že liečba neúčinkuje, s liečbou INCIVOM sa nemá znovu začať.

Ako otvoriť detský bezpečnostný uzáver



Plastová fľaša sa dodáva s detským bezpečnostným uzáverom a otvára sa nasledovne:

- Zatláčte plastový skrutkový uzáver nadol a súčasne ním pootočte proti smeru hodinových ručičiek.
- Zložte odskrutkovaný uzáver.

Ak užijete viac INCIVA, ako máte

Okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika a požiadajte ho o radu.

V prípade predávkovania sa môže vyskytnúť nevoľnosť, bolesť hlavy, hnačka, zníženie chuti do jedla, abnormálna chuť a vracanie.

Ak zabudnete užiť INCIVO

Ak užívate INCIVO dvakrát denne (ráno a večer)

Ak ste si uvedomili vynechanie dávky **do 6 hodín**, musíte ihneď užiť tri tablety. Vždy užívajte tablety spolu s jedlom. Ak ste si uvedomili vynechanie dávky **po 6 hodinách**, potom preskočte túto dávku a ďalšie dávky si vezmite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak užívate INCIVO každých 8 hodín

Ak ste si uvedomili vynechanie dávky **do 4 hodín**, musíte ihneď užiť dve tablety. Vždy užívajte tablety spolu s jedlom. Ak ste si uvedomili vynechanie dávky **po 4 hodinách**, potom preskočte túto dávku a ďalšie dávky si vezmite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať liek INCIVO

Kým vám lekár nepovie, aby ste prestali s užívaním lieku, pokračujte v užívaní INCIVA, aby sa zabezpečilo, že liek naďalej účinkuje proti vírusu. INCIVO sa nesmie začať znovu užívať, ak ho váš lekár vysadil.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vyrážka

U pacientov užívajúcich INCIVO sa často objavuje svrbivá kožná vyrážka. Vyrážka je zvyčajne mierna alebo stredne závažná, ale môže byť alebo sa môže stať závažnou a/alebo život ohrozujúcou. Zriedkavo môžu mať pacienti iné príznaky spolu s vyrážkou, ktoré môžu byť znakom závažnej kožnej reakcie.

Ak sa u vás vyskytne vyrážka, ihneď vyhľadajte svojho lekára.

Okamžite tiež vyhľadajte lekára:

- ak sa vyrážka zhorší, ALEBO
- ak sa spolu s vyrážkou objavia ďalšie príznaky ako:
 - horúčka
 - únava
 - opuch tváre
 - opuch lymfatických uzlín, ALEBO
- ak máte rozsiahlu vyrážku s olupujúcou sa kožou, ktorá môže byť sprevádzaná horúčkou, príznakmi podobnými chrípke, bolestivými pľuzgiermi na koži a pľuzgiermi v ústach, očiach a/alebo genitáliách.

Lekár musí vyrážku vyšetriť, aby mohol stanoviť, ako ju liečiť. Lekár môže vašu liečbu ukončiť. Ak je liečba lekárom ukončená, INCIVO sa nesmie začať znovu užívať.

Okamžite tiež vyhľadajte lekára, ak sa u vás objaví niektorý z nasledujúcich príznakov:

- únava, slabosť, dýchavičnosť, točenie hlavy a/alebo pocit rýchleho tlkotu srdca. Môžu to byť príznaky anémie (pokles počtu červených krviniek);
- omdlievanie;
- bolestivý zápal kĺbov väčšinou na nohe (dna);
- problémy so zrakom;
- krvácanie z konečníka;
- opuch tváre;

Miera frekvencií vedľajších účinkov súvisiacich s INCIVOM sa uvádza nižšie.

Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú viac než 1 z 10 ľudí):

- nízky počet červených krviniek (anémia);
- nevoľnosť, hnačka, vracanie;
- opuchnuté žily v konečníku alebo ritnom otvore (hemoroidy), bolesť v konečníku alebo ritnom otvorení;
- kožné vyrážky a svrbenie kože.

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej než 1 z 10 ľudí):

- plesňová infekcia v ústach;
- nízky počet krvných doštičiek, pokles lymfocytov (druh bielych krviniek), zníženie činnosti štítnej žľazy, zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi, zníženie hladiny draslíka v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi;
- zmena vnímania chuti;
- omdlievanie;
- svrbenie v okolí alebo blízkosti ritného otvoru, krvácanie v okolí alebo v blízkosti ritného otvoru alebo konečníka, kožná trhlina po obvode ritného otvoru, čo môže spôsobovať bolesť a/alebo krvácanie počas vyprázdňovania;

- červená, popraskaná, suchá, šupinatá koža (ekzém); vyrážka s červenou, popraskanou, suchou alebo šupinatou kožou (exfoliatívna vyrážka);
- opuch tváre, opuch horných a/alebo dolných končatín (edém);
- abnormálna chuť lieku.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú menej než 1 zo 100 ľudí)

- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi;
- bolestivý zápal kĺbov najčastejšie na nohách (dna);
- poškodenie zadnej strany oka (sietnice);
- zápal ritného otvoru a konečníka;
- zapálený pankreas;
- závažné vyrážky, ktoré môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických žliaz, zvýšenie počtu eozinofilov (druh bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca (reakcia nazývaná DRESS);
- žihľavka (urtikária);
- dehydratácia. Prejavy a príznaky dehydratácie zahŕňajú zvýšený smäd, sucho v ústach, zníženie frekvencie močenia alebo objemu moču a tmavo sfarbený moč. Je dôležité, aby ste sa počas kombinovanej liečby INCIVOM stále hydratovali tekutinami.

Zriedkavé vedľajšie účinky (postihujú menej než 1 z 1 000 ľudí):

- rozsiahly výsev závažných vyrážok s odlupovaním kože, čo môže sprevádzať horúčka, príznaky podobné chrípke, vznik pľuzgierov v ústach, očiach a/alebo na genitáliách (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môže hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Pozrite tiež písomné informácie pre používateľa peginterferónu alfa a ribavirínu pre vedľajšie účinky hlásené pre tieto lieky.

5. Ako uchovávať INCIVO

Uchovávajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tablety INCIVA je potrebné uchovávať v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Každá fľaša obsahuje jedno alebo dve vrecká s vysušovadlom, aby boli tablety vždy suché. Toto vysušovadlo z fľaše neodstraňujte. Vysušovadlo nekonzumujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo INCIVO obsahuje

Liečivo je telaprevir. Jedna tableta INCIVO obsahuje 375 mg telapreviru.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

acetát sukcinát hypromelózy, hydrogénfosforečnan vápenatý (bezvodý), mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, laurylsulfát sodný, sodná soľ kroskarmelózy, stearylfumarát sodný.

Filmový obal tablety

polyvinylalkohol, makrogol, mastenec, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá INCIVO a obsah balenia

Filmom obalená tableta. Žlté tablety kapsulovitého tvaru dlhé približne 20 mm, označené znakom „T375“ na jednej strane.

INCIVO sa dodáva v balení obsahujúcom jednu fľašu alebo 4 fľaše v škatuli. Jedna fľaša obsahuje jedno alebo dve vrecká (vysušovadlo), aby boli tablety suché.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Výrobca

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

04100 Borgo San Michele

Latina, Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 429 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Kačova English 3201/06

ČT-150 00 Praha 5 - Smíchov

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Nagyenyed u. 8-14

H-Budapest, 1123

Tel: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

DK-3460 Birkerød

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.

Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta

MT-Ħal-Luqa LQA 6000

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

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

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. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.