

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

INCIVO 375 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 375 mg telaprevirja.

Pomožna snov: 2,3 mg natrija na filmsko obloženo tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene, ovalne tablete, dolge približno 20 mm z oznako 'T375' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo INCIVO je v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C z genotipom 1 pri odraslih bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter (vključno s cirozo):

- pri še nezdravljenih bolnikih;
- pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni z interferonom alfa (pegiliranim ali nepegiliranim) v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom, vključno z bolniki, pri katerih se je bolezen ponovila, oziroma pri bolnikih, ki so se na zdravljenje odzvali delno ali se na zdravljenje niso odzvali (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom INCIVO naj uvede in spremlja zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju kroničnega hepatitisa C.

Odmerjanje

Zdravilo INCIVO v odmerku 1.125 mg (tri 375 mg filmsko obložene tablete) je treba jemati peroralno dvakrat na dan, s hrano. Zdravilo se lahko jemlje tudi po 750 mg (dve 375 mg tableti) peroralno na vsakih 8 ur, s hrano. Skupni dnevni odmerek je 6 tablet (t.j. 2.250 mg). Jemanje zdravila INCIVO brez hrane ali neupoštevanje intervala odmerjanja lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij telaprevirja in zmanjšanje terapevtskega učinka zdravila INCIVO.

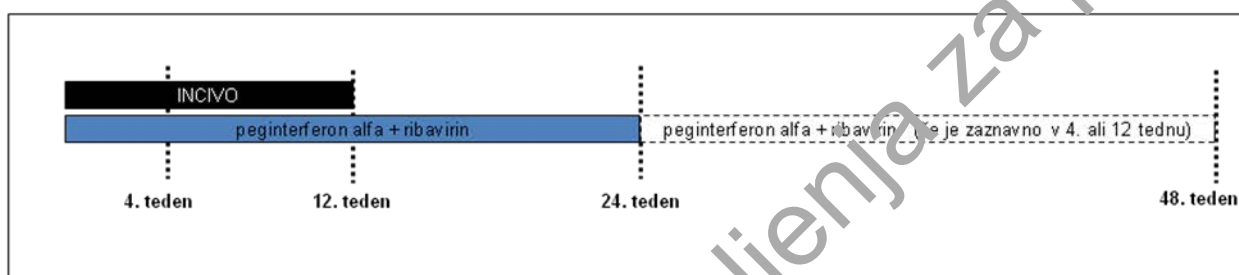
Zdravilo je treba uporabljati skupaj z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a ali -2b. Za navodila o izbiri peginterferona alfa-2a ali -2b glejte poglavji 4.4 in 5.1. Za natančna navodila o odmerjanju peginterferona alfa in ribavirina preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za obe zdravili.

Trajanje zdravljenja – nezdravljeni odrasli in bolniki, ki so po predhodnem zdravljenju ponovno zboleli

Zdravljenje z zdravilom INCIVO je treba uvesti v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Bolniki ga morajo jemati 12 tednov (glejte sliko 1).

- Bolniki z nezaznavno koncentracijo ribonukleinske kisline virusa hepatitisa C (HCV RNK) (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu naj prejemajo samo peginterferon alfa in ribavirin še dodatnih 12 tednov, do skupnega trajanja zdravljenja 24 tednov.
- Bolniki z zaznavno koncentracijo HCV RNK v 4. ali v 12. tednu naj prejemajo samo peginterferon alfa in ribavirin še dodatnih 36 tednov, do skupnega trajanja zdravljenja 48 tednov.
- Pri vseh bolnikih s cirozo, ne glede na nezaznavno koncentracijo HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. ali v 12. tednu, je priporočljivo, da prejemajo samo peginterferon alfa in ribavirin še dodatnih 36 tednov, do skupnega trajanja zdravljenja 48 tednov (glejte poglavje 5.1).

Slika 1: trajanje zdravljenja pri še nezdravljenih bolnikih in pri tistih, ki se jim je bolezen ponovila po predhodnem zdravljenju

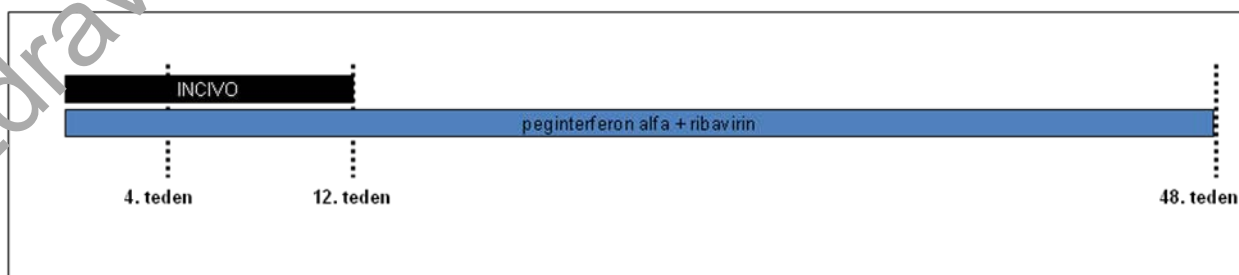


Koncentracije HCV RNK je treba določiti v 4. in 12. tednu, da bi ugotovili potrebno trajanje zdravljenja. V študijah faze III so za določanje, ali so koncentracije HCV RNK nezaznavne (nezaznaven analit), uporabljali metodo PCR (Polymerase Chain Reaction) z mejo kvantifikacije 25 i.e./ml in mejo detekcije 10-15 i.e./ml (glejte poglavje 5.1). Zaznavnih koncentracij HCV RNK, nižjih od spodnje meje kvantifikacije, se, pri odločanju o trajanju zdravljenja ne sme zamenjevati z nezaznavnimi koncentracijami (nezaznaven analit), ker to lahko vodi v prekratek čas zdravljenja in večje stopnje relapsa. Za smernice o ukinitvi zdravljenja z zdravilom INCIVO, peginterferonom alfa in ribavirinom glejte preglednico 1.

Trajanje zdravljenja – predhodno zdravljeni odrasli, ki so se le delno odzvali na zdravljenje ali se na zdravljenje niso odzvali

Zdravljenje z zdravilom INCIVO je treba uvesti v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom ter ga izvajati 12 tednov, temu naj sledi zdravljenje samo s peginterferonom alfa in ribavirinom (brez zdravila INCIVO) v skupnem trajanju zdravljenja 48 tednov (glejte sliko 2).

Slika 2: trajanje zdravljenja pri predhodno zdravljenih bolnikih z delnim odzivom na zdravljenje ali brez odziva



Koncentracijo HCV RNK je treba določiti v 4. in 12. tednu. Za smernice o ukinitvi zdravljenja z zdravilom INCIVO, peginterferonom alfa in ribavirinom glejte preglednico 1.

Vsi bolniki

Ker je zelo malo verjetno, da bodo bolniki z nezadostnim virološkim odzivom dosegli trajni virološki odziv (SVR - sustained virologic response), je priporočljivo, da bolnikom, ki imajo v 4. ali 12. tednu koncentracije HCV RNK > 1.000 i.e./ml, zdravljenje ukinite (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: smernice za ukinitvev zdravljenja z zdravilom INCIVO, peginterferonom alfa in ribavirinom		
Zdravila	HCV RNK > 1.000 i.e./ml v 4. tednu zdravljenja^a	HCV RNK > 1.000 i.e./ml v 12. tednu zdravljenja^a
INCIVO	dokončna ukinitvev	zaključek zdravljenja z zdravilom INCIVO
peginterferon alfa in ribavirin	dokončna ukinitvev	

^a zdravljenje z zdravilom INCIVO, peginterferonom alfa, in ribavirinom. Te smernice morda ne bodo enako učinkovite če se pred uvedbo zdravljenja z zdravilom INCIVO bolnik zdravi s peginterferonom alfa in ribavirinom (glejte poglavje 5.1).

V študijah faze III, nobeden izmed bolnikov, ki so v 4. ali 12. tednu imeli koncentracije HCV RNK > 1.000 i.e./ml, v nadaljevanju zdravljenja s peginterferonom alfa in ribavirinom ni dosegel SVR. V študijah faze III pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, so 4/16 (25%) bolniki s koncentracijami HCV RNK med 100 i.e./ml in 1.000 i.e./ml v 4. tednu dosegli SVR. Med bolniki s koncentracijami HCV RNK med 100 i.e./ml in 1.000 i.e./ml v 12. tednu, sta 2/8 (25%) dosegla SVR.

Pri bolnikih, ki se predhodno niso odzvali na zdravljenje, je treba preizkusiti možnost opravljanja dodatnega testiranja HCV RNK med 4. in 12. tednom. Če je koncentracija HCV RNK > 1.000 i.e./ml, je treba zdravljenje z zdravili INCIVO, peginterferon alfa, in ribavirin ukiniti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili vseh 48 tednov, je treba zdravljenje s peginterferonom alfa, in ribavirinom ukiniti, če je koncentracija HCV RNK razpravna v 24. ali 36. tednu.

Za zagotavljanje uspeha zdravljenja, je treba zdravilo INCIVO jemati skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom.

Za uspešno zdravljenje, ne smete zmanjšati ali odložiti odmerka zdravila INCIVO.

Če zdravljenje z zdravilom INCIVO ukinite zaradi neželenih učinkov ali nezadostnega virološkega odziva, ga ne smete ponovno uvesti.

Za smernice o prilagoditvi odmerka, prekinitvah, ukinitvi ali ponovnem začetku zdravljenja s peginterferonom alfa in ribavirinom preberite Povzetek glavnih značilnosti ustreznega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Jemanje zdravila dvakrat na dan: v primeru, da bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila INCIVO do 6 ur po času, ko ga običajno jemlje, mu naročite, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila INCIVO s hrano. Če se je na izpuščenem odmerku spomnil več kot 6 ur po času, ko bi ga moral vzeti, naj izpuščen odmerek preskoči in nadaljuje z običajnim režimom jemanja zdravila.

Jemanje zdravila na osem ur: v primeru, da bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila INCIVO do 4 ure po času, ko ga običajno jemlje, mu naročite, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila INCIVO s hrano. Če se je na izpuščenem odmerku spomnil več kot 4 ure po času, ko bi ga moral vzeti, naj izpuščen odmerek preskoči in nadaljuje z običajnim režimom jemanja zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila INCIVO pri bolnikih, okuženih z virusom HCV z zmerno do hudo okvaro ledvic (CrCl (očistek kreatinina) ≤ 50 ml/min) ni (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki niso bili okuženi s HCV, niso opazili klinično pomembnih sprememb v

izpostavljenosti telaprevirju (glejte poglavje 5.2). Zato prilagajanje odmerka zdravila INCIVO pri bolnikih z ledvično okvaro ni priporočeno.

O uporabi zdravila INCIVO pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, ni kliničnih podatkov.

Za podatke o bolnikih s CrCl < 50 ml/min glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila ribavirin.

Okvara jeter

Uporaba zdravila INCIVO pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (razred B ali C po Child-Pughu, ocena ≥ 7) ali z dekompenzirano boleznijo jeter (ascites, krvavitev iz varic zaradi portalne hipertenzije, encefalopatija, in/ali zlatenica, ki ni povezana z Gilbertovim sindromom) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hepatitisom C z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu, ocena 5-6) prilagoditev odmerka zdravila INCIVO ni potrebna.

Preberite tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravil peginterferon alfa in ribavirin, ki sta pri bolnikih z oceno ≥ 6 po Child-Pughu kontraindicirana.

Sočasna okužba s HCV/virusom humane imunske pomanjkljivosti-1 (HIV-1)

Bolnike s sočasno okužbo s HCV in HIV-1 je treba zdraviti enako kot bolnike, ki so okuženi samo s HCV. Skrbno je treba upoštevati interakcije z drugimi zdravili, glejte poglavji 4.4 in 4.5. Bolniki na osnovni shemi z efavirenzom morajo prejeti 1,125 mg zdravila INCIVO na dan. Za izide pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV glejte poglavje 5.1.

Bolniki po presaditvi jeter brez ciroze

Zdravljenje z zdravilom INCIVO je treba začeti v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom in traja 12 tednov. Nato se zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom nadaljuje še 36 tednov, tako da celotno zdravljenje traja 48 tednov. Pri stabilnih bolnikih po presaditvi jeter prilagajanje odmerka zdravila INCIVO ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom INCIVO je priporočljiva uporaba manjšega odmerka ribavirina (600 mg/dan) (glejte poglavje 5.1). Ob uvedbi in zaključku zdravljenja z zdravilom INCIVO je treba ustrezno prilagoditi odmerke sočasno uporabljenega takrolimusa ali ciklosporina A (glejte poglavji 4.4 in 4.5 Imunosupresivi).

Starostniki

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila INCIVO pri bolnikih s HCV, starih ≥ 65 let, je malo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila INCIVO pri otrocih, starih < 18 let, še nista ugotovljeni.

Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, naj tablete pogoltnejo cele (ne smejo jih žvečiti, zlomiti ali raztopiti).

4.3 Kontraindikacije

Precodajljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z zdravilnimi učinkovinami, ki se v veliki meri presnavljajo z izoenzimom CYP3A in pri katerih so zvišane plazemske koncentracije lahko povezane z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki. Med te zdravilne učinkovine sodijo na primer alfuzosin, amiodaron, bepridil, kinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziid, ergot alkaloidi (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil ali tadalafil (samo pri uporabi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), kvetiapin ter peroralno uporabljen midazolam ali triazolam (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s katerikoli antiaritmikom Ia ali III, razen intravensko danega lidokaina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila INCIVO z učinkovinami, ki močno inducirajo CYP3A, npr. rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenitoin in fenobarbital lahko povzroči manjšo izpostavljenost in izgubo učinka zdravila INCIVO.

Ker se zdravilo INCIVO vedno uporablja v kombinaciji glejte seznam kontraindikacij peginterferona alfa in ribavirina v Povzeteku glavnih značilnosti teh dveh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hud izpuščaj

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom INCIVO so poročali o hudih, lahko življenju nevarnih in smrtnih kožnih reakcijah. Pri uporabi v obdobju trženja zdravila so opazili pojav toksične epidermalne nekrolize (TEN), vključno z enim smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). O smrtnih primerih so poročali pri bolnikih z napredujočim izpuščajem in sistemskimi simptomi, ki so prejeli kombinirano terapijo z zdravilom INCIVO tudi po pojavu hude kožne reakcije.

V s placebom nadzorovanih preskušanih faze II in III so o hudem izpuščaju (predvsem ekemu s pruritusom, ki zajema več kot 50% telesne površine) poročali pri 4,8% bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO, v primerjavi z 0,4% tistih, ki so prejeli samo peginterferon alfa in ribavirin. Razpoložljivi podatki nakazujejo, da peginteron alfa in verjetno tudi ribavirin prispevata k pogostnosti in jakosti izpuščaja (povezanega s kombiniranim zdravljenju z zdravilom INCIVO).

Zdravljenje z zdravilom INCIVO v monoterapiji je bilo zaradi pojava izpuščaja ukinjeno pri 5,8% bolnikov, kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO je bilo zaradi pojava izpuščaja ukinjeno pri 2,6% bolnikov, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo peginterferon alfa in ribavirin, pri katerih ni bilo nobene ukinitve zdravljenja zaradi pojava izpuščaja.

V s placebom nadzorovanih preskušanih faze II ali III je imelo 0,4% bolnikov sum na medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (**sindrom DRESS**). V okviru kliničnih izkušenj z zdravilom INCIVO se je **Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)** pojavil pri manj kot 0,1% bolnikov. Vsi omenjeni učinki so izgubili po ukinitvi zdravljenja.

Sindrom DRESS vključuje izpuščaj z eozinofilijo, povezan z enim ali več izmed naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura, limfadenopatija, edem obraza in prizadetost notranjih organov (jetra, ledvica, pljuča). Pojavi se lahko kadarkoli po začetku zdravljenja, v večini primerov se je pojavil v obdobju med šestimi in desetimi tednom zdravljenja z zdravilom INCIVO.

Zdravnik mora zagotoviti, da so bolniki natančno poučeni o tveganju za pojav hudih izpuščajev in o tem, da se morajo ob pojavu izpuščaja ali ob poslabšanju obstoječega izpuščaja takoj posvetovati s svojim zdravnikom. Napredovanje vseh izpuščajev je treba spremljati, dokler izpuščaji ne izginejo. To lahko traja tudi več tednov. Da bi se izognili morebitnim dvomom o tem katero zdravilo je povzročilo hudo kožno reakcijo je med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom INCIVO pri uporabi drugih zdravil, povezanih s hudimi kožnimi reakcijami potrebna previdnost. Pri pojavu hude kožne reakcije je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z drugimi zdravili, povezanimi s hudimi kožnimi reakcijami.

Za dodatne informacije o blagih do zmernih izpuščajih glejte poglavje 4.8.

Priporočila za spremljanje kožnih reakcij in ukinitvev zdravil INCIVO, ribavirin in peginterferon alfa so povzeta v spodnji preglednici.

Obseg in značilnosti kožne reakcije	Priporočila za spremljanje kožnih reakcij in ukinitvev zdravil INCIVO, ribavirin in peginterferon alfa v primeru hudega izpuščaja
Blag izpuščaj: lokaliziran izpuščaj in/ali omejen izpuščaj (nekaj izoliranih mest na telesu)	Spremljanje morebitne razširitve ali sistemskih simptomov dokler izpuščaj ne izgine

<p>Zmeren izpuščaj: difuzen izpuščaj ≤ 50 telesne površine</p>	<p>Spremljanje morebitne razširitve ali sistemskih simptomov dokler izpuščaj ne izgine. Presodite ali je potreben posvet z dermatologom.</p> <p>Če zmeren izpuščaj napreduje, je treba presoditi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom INCIVO. Če se izpuščaj v 7 dneh po ukinitvi zdravila INCIVO ne izboljša je treba prekiniti zdravljenje z ribavirinom. Če se izpuščaj, kljub ukinitvi zdravila INCIVO, poslabša bo lahko zdravljenje z ribavirinom potrebno prekiniti že prej. Zdravljenje s peginterferonom alfa se lahko nadaljuje, če prekinitev ni indicirana.</p> <p>Če zmerni izpuščaj napreduje v hudega ($> 50\%$ telesne površine), je treba ukiniti zdravilo INCIVO (glejte spodaj).</p>
<p>Hud izpuščaj: obsega $> 50\%$ telesne površine ali je povezan z mehurčki, mehurji, razjedami, ki niso povezane s SJS</p>	<p>Takoj ukinite zdravilo INCIVO. Posvet z dermatologom je priporočen. Spremljajte napredovanje ali sistemske simptome, dokler izpuščaj ne izgine.</p> <p>Zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom se lahko nadaljuje. Če se izpuščaj v 7 dneh po ukinitvi zdravila INCIVO ne izboljša bo lahko potrebna tudi postopna ali sočasna prekinitev zdravljenja s peginterferonom alfa in/ali ribavirinom. Če je indicirano, bo lahko potrebno prej prekiniti ali ukiniti zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom.</p>
<p>Hude kožne reakcije, s sistemskimi simptomi, napredujoč, hud izpuščaj, sum na ali diagnosticiran bulozni izpuščaj, sindrom DRESS, SJS/TEN, akutno generalizirano eksantematozno pustulozo, multiformni eritem</p>	<p>Stalna in takojšnja prekinitev zdravljenja z zdravili INCIVO, peginterferon alfa, in ribavirin. Posvetujte se z dermatologom.</p>

Če ste zdravilo INCIVO prekinitvi zaradi kožne reakcije, ne smete ponovno začeti zdravljenja z njim. Glede hudih kožnih reakcij pri uporabi teh zdravil preberite tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravil peginterferon alfa in ribavirin.

Anemija

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih faze II ali III sta se povečali skupna incidenca in jakost anemije pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom INCIVO v primerjavi z zdravljenjem samo s peginterferonom alfa in ribavirinom. Koncentracije hemoglobina < 100 g/l so opazili pri 34% bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO, in pri 14% bolnikov, ki so prejeli peginterferon alfa in ribavirin. Koncentracije hemoglobina < 85 g/l so ugotovili pri 8% kombiniranih zdravljenj z zdravilom INCIVO, v primerjavi z 2% bolnikov, ki so prejeli peginterferon alfa in ribavirin. Do zmanjšanja koncentracije hemoglobina pride v prvih 4 tednih zdravljenja, najnižje vrednosti pa so dosežene ob koncu jemanja zdravila INCIVO. Po prenehanju jemanja zdravila INCIVO se koncentracije hemoglobina postopoma zvečujejo.

Koncentracije hemoglobina je treba spremljati v rednih časovnih razmikih pred in med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom INCIVO (glejte poglavje 4.4, Laboratorijske preiskave).

Zmanjšanje odmerka ribavirina je najprimernejši način obvladovanja med zdravljenjem nastale anemije. Za navodila za zmanjšanje odmerka in/ali ukinitvev ribavirina glejte Povzetek glavnih

značilnosti zdravila z ribavirinom. Če ste dokončno ukinili ribavirin zaradi zdravljenja anemije, je treba ukiniti tudi zdravilo INCIVO. Če ste ukinili zdravilo INCIVO zaradi anemije, bolnik lahko nadaljuje zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom. Ribavirin lahko tudi ponovno uvedete, skladno z navodili za prilagajanje njegovega odmerka. Odmerka zdravila INCIVO ne smete zmanjšati in ga, po ukinitvi, ne smete ponovno uvesti.

Zahteve glede nosečnosti in kontracepcije

Ker moramo zdravilo INCIVO uporabljati v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, se kontraindikacije in opozorila za ti dve zdravili nanašajo tudi na kombinirano terapijo.

Pri vseh živalskih vrstah, ki so bile izpostavljene ribavirinu, so dokazali pomembne teratogene in/ali embriocidne učinke, zato je potrebno izredno skrbno preprečevati nosečnost pri bolnicah in tudi pri partnerkah moških bolnikov.

Bolnice v rodni dobi in njihovi partnerji pa tudi moški bolniki in njihove partnerke morajo med zdravljenjem z zdravilom INCIVO, po zaključku pa skladno z navodili v Povzetku glavnih značilnosti zdravila ribavirin in kot je opisano v nadaljevanju, uporabljati 2 učinkoviti kontracepcijski metodi.

Med jemanjem zdravila INCIVO se uporaba hormonskih kontraceptivov lahko nadaljuje, vendar le-ti morda ne bodo zanesljivi še do dva meseca po ukinitvi zdravila INCIVO (glejte poglavje 4.5). V tem času morajo ženske v rodni dobi uporabljati dve učinkoviti ne-hormonski kontracepcijski metodi. Dva meseca po zaključku zdravljenja z zdravilom INCIVO so hormonski kontraceptivi spet primerni kot ena od dveh zahtevanih učinkovitih kontracepcijskih metod.

Za dodatne podatke glejte poglavji 4.5 in 4.6.

Srčnožilni učinki

Izsledki študije pri zdravih prostovoljcih, so pokazali majhen vpliv telaprevirja na interval QTcF pri odmerku 1.875 mg na 8 ur, pri čemer je bila največja srednja vrednost tega povečanja, korigirana glede na placebo, 8,0 msek (90% IZ: 5,1-10,9) (glejte poglavje 5.1). Pri tem odmerku je bila izpostavljenost zdravilu podobna izpostavljenosti pri bolnikih, okuženih s HCV, ki so prejeli 750 mg odmerek zdravila INCIVO na 8 ur, skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom. Klinični pomen teh izsledkov ni jasen.

Pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmika razreda Ic propafenon in flekainid je potrebna previdnost, vključno z ustreznim kliničnim spremljanjem in spremljanjem EKG.

Pri predpisovanju zdravila INCIVO sočasno z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT in so tudi substrati izoenzima CYP3A4, na primer z eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, posakonazolom, volikonazolom, ketokonazolom, takrolimusom ali salmeterolom, svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.5). Sočasni uporabi zdravila INCIVO z domperidonom se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Zdravilo INCIVO lahko poveča koncentracije drugih sočasno uporabljenih zdravil, kar lahko vodi v zvečano tveganje za z njimi povezane srčne neželene učinke. Če ocenite, da je sočasna uporaba takšnih zdravil z zdravilom INCIVO potrebna, je priporočljivo klinično spremljanje, vključno s snemanjem EKG. Glejte tudi poglavje 4.3, kjer so navedena zdravila, katerih je nanje skupaj z zdravilom INCIVO je kontraindicirano.

Uporabi zdravila INCIVO pri bolnikih s kongenitalnim podaljšanjem intervala QT oziroma s kongenitalnim podaljšanjem intervala QT ali primeri nenadne smrti v družinski anamnezi se je treba izogibati. Če menite, da je zdravljenje z zdravilom INCIVO pri takšnih bolnikih res nujno, jih morate skrbno nadzirati, vključno s snemanjem EKG.

Zdravilo INCIVO je treba uporabljati previdno pri bolnikih:

- ki imajo v pretekli anamnezi pridobljeno podaljšanje intervala QT;
- ki imajo klinično pomembno bradikardijo (perzistentna srčna frekvenca < 50 utripov na minuto);
- ki imajo v pretekli anamnezi srčno popuščanje z zmanjšanjem iztisne frakcije levega ventrikla;

- ki potrebujejo zdravila, ki podaljšajo interval QT in njihova presnova ni v večji meri odvisna od CYP3A4 (npr. metadon, glejte poglavje 4.5).

Te bolnike je treba skrbno spremljati, vključno s snemanjem EKG.

Motnje elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalcemija) je treba spremljati in jih po potrebi odpraviti še pred uvedbo zdravila INCIVO oziroma med zdravljenjem.

Uporaba pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo

Ugotovili so, da sta hipoalbuminemija in majhno število trombocitov napovednika hudih zapletov (npr. dekompenzirane bolezni jeter in hudih bakterijskih okužb) tako pri jetrni bolezni, kot tudi pri zdravljenju, ki vsebuje interferon. Pri teh bolnikih so ob uporabi zdravila INCIVO v kombinaciji s peginterferonom in ribavirinom opazili tudi večjo pogostnost anemije. Uporaba zdravila INCIVO v kombinaciji s peginterferonom in ribavirinom pri bolnikih s številom trombocitov $< 90.000/\text{mm}^3$ in/ali koncentracijo albumina $< 33 \text{ g/l}$ ni priporočena. Kadar se zdravilo uporablja pri bolniku z napredovalo boleznijo jeter je priporočeno skrbno spremljanje in zgodnja obravnava neželenih učinkov.

Laboratorijske preiskave

Koncentracije HCV RNK je treba spremljati v 4. in 12. tednu zdravljenja ter glede na klinične indikacije (glejte tudi navodila za prekinitve zdravljenja z zdravilom INCIVO v poglavju 4.2).

Pred uvedbo kombiniranega zdravljenja z zdravilom INCIVO je treba pri vsi bolnikih opraviti laboratorijske preiskave celotne krvne slike z diferencialno belo krvno sliko, določiti koncentracije elektrolitov, koncentracijo kreatinina v serumu, opraviti preiskave delovanja jeter, določiti koncentracijo TSH, določiti koncentracijo sečne kisline.

Priporočene začetne vrednosti za uvedbo kombiniranega zdravljenja z zdravilom INCIVO so naslednje:

- hemoglobin: $\geq 120 \text{ g/l}$ (ženske); $\geq 130 \text{ g/l}$ (moški)
- število trombocitov $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- zadosten nadzor delovanja ščitnice (TSH)
- izračunan očistek kreatinina $\geq 50 \text{ ml/min}$
- kalij $\geq 3,5 \text{ mmol/l}$
- albumin $> 33 \text{ g/l}$

Hematološke preiskave (vključno z diferencialno belo krvno sliko) so priporočene v 2., 4., 8. in 12. tednu in kot je klinično primerno.

Tudi biokemične preiskave (elektroliti, določanje kreatinina v serumu, sečna kislina, jetrni encimi, bilirubin in TSH) je priporočeno opravljati tako pogosto kot hematološke preiskave ali pa glede na bolnikovo klinično stanje (glejte poglavje 4.8).

Preberite tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravil peginterferon alfa in ribavirin, vključno z zahtevami glede testiranja nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Uporaba zdravila INCIVO skupaj s peginterferonom alfa-2b

Vse študije faze III so bile izvedene z uporabo peginterferona alfa-2a v kombinaciji z zdravilom INCIVO in ribavirinom. O uporabi zdravila INCIVO v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni, ni podatkov; pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni je podatkov malo. V odprti študiji so imeli bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni, ki so prejeli peginterferon alfa-2a/ribavirin ($n = 80$) ali peginterferon alfa-2b/ribavirin ($n = 81$) v kombinaciji z zdravilom INCIVO primerljive stopnje SVR. Vendar je pri bolnikih, ki so prejeli peginterferon alfa-2b pogosteje prišlo do virološkega preboja in so imeli manjšo verjetnost, da bodo ustrezali kriterijem za skrajšanje celokupnega trajanja zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Splošno

Zdravila INCIVO ne smete uporabljati v obliki monoterapije. Predpisujete ga lahko samo v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Preden začnete zdravljenje z zdravilom INCIVO, preberite tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravil peginterferon alfa in ribavirin.

O ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje z zaviralcem proteaze HCV NS3-4A neuspešno (glejte poglavje 5.1), ni kliničnih podatkov.

Nezadosten virološki odziv

Pri bolnikih z nezadostnim virološkim odzivom je treba zdravljenje ukiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.4, Laboratorijske preiskave).

Uporaba zdravila INCIVO pri zdravljenju okužbe z drugimi genotipi HCV

Ni zadostnih kliničnih podatkov, ki bi govorili v prid zdravljenju bolnikov z drugimi genotipi HCV (razen genotipa 1), zato uporaba zdravila INCIVO pri bolnikih, ki so okuženi s HCV drugih genotipov (razen genotipa 1), ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) in pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, ni bila dokazana. Glejte poglavje 4.4 Laboratorijske preiskave. Pri bolnikih s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila ribavirin (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Uporabe zdravila INCIVO pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu, ocena ≥ 10) ali dekompenzirano jetrno boleznijo (ascites, krvavitev iz varic zaradi portalne hipertenzije, encefalopatija, in/ali zlatenica, ki ni povezana z Gilbertovim sindromom) niso preučevali. Pri teh populacijah bolnikov uporaba zdravila INCIVO ni priporočena.

Zdravila INCIVO niso preučevali pri s HCV okuženih bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu, ocena 7-9). Pri bolnikih, z zmerno okvaro jeter, ki niso bili okuženi s HCV, so opazili zmanjšano izpostavljenost telaprevirju. Ustrezen odmerek zdravila INCIVO pri bolnikih s hepatitisom C in zmerno okvaro jeter ni bil določen, zato uporaba zdravila INCIVO pri teh bolnikih ni priporočena (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Preberite tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravil peginterferon alfa in ribavirin, ki ju morate uporabljati skupaj z zdravilom INCIVO.

Bolniki po presaditvi organov

Zdravilo INCIVO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom so ocenjevali pri 74 s HCV-1 okuženih bolnikih s presajenimi jetri brez ciroze, ki so prejeli takrolimus ali ciklosporin A. Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom INCIVO je bilo za vzdrževanje terapevtskih plazemskih koncentracij imunosupresiva potrebno zelo zmanjšati odmerek sočasno uporabljenega takrolimusa (vključno s podaljšanim intervala odmerjanja takrolimusa) ali ciklosporina A. Po zaključku zdravljenja z zdravilom INCIVO je bilo potrebno odmerek takrolimusa ali ciklosporina A zvečati in skrajšati interval odmerjanja takrolimusa. Nekateri bolniki bodo lahko potrebovali večje odmerke takrolimusa ali ciklosporina A, kot pred zdravljenjem z zdravilom INCIVO. Opisane spremembe odmerjanja je treba opraviti na osnovi pogostega spremljanja plazemskih koncentracij takrolimusa oziroma ciklosporina A med zdravljenjem z zdravilom INCIVO. Za podatke o uporabi zdravila INCIVO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pri še nezdravljenih in že zdravljenih s HCV-1 okuženih bolnikih s presajenimi jetri, ki so prejeli stabilen odmerek imunosupresiva (takrolimus ali ciklosporin A), glejte poglavja 4.2, 4.5, Imunosupresivi, 4.8 in 5.1.

Klinični podatki o zdravljenju bolnikov z zdravilom INCIVO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pred ali ob presaditvi jeter ali drugih organov niso na voljo.

Sočasna okužba z virusoma HCV in HIV

Medsebojna delovanja telaprevirja s protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV so pogosta. Skrbno je treba upoštevati priporočila v preglednici 2 poglavja 4.5.

Pri načinih zdravljenja HIV, ki so na voljo (niso pa omejeni na spodnje) je treba upoštevati naslednje:

Atazanavir/ritonavir: to kombinacijo povezujejo z veliko pogostnostjo hiperbilirubinemije/zlatenice. V skupini 59 bolnikov, ki so prejeli atazanavir/ritonavir pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom INCIVO v študiji HPC3008 (glejte poglavji 4.8 in 5.1) so pri 39% bolnikov opazili prehodno zvišanje koncentracije bilirubina stopnje 3 (2,5 do ≤ 5 X ULN) in pri 22% bolnikov zvišanje koncentracije bilirubina stopnje 4 (>5 X ULN).

Efavirenz: v tej kombinaciji je treba odmerek telaprevirja zvečati na 1.125 mg trikrat na dan (na 8 ur).

Sočasna okužba z virusoma HCV in HBV (virus hepatitisa B)

Ni podatkov o uporabi zdravila INCIVO pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo s HCV in HIV.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila INCIVO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let ni priporočena, ker njegova varnost in učinkovitost pri tej populaciji še ni bila ugotovljena.

Bolezni ščitnice

Med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom INCIVO lahko pride do zvišanja koncentracije tirotropina (TSH), kar lahko kaže na poslabšanje ali ponovitev obstoječega ali predhodnega hipotiroidizma ali pojav hipotiroidizma (glejte poglavje 4.8). Koncentracije TSH je treba določiti pred in med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom INCIVO in ustrezno zdraviti, vključno z morebitnim prilagajanjem nadomestnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni pri bolnikih z obstoječim hipotiroidizmom (glejte poglavje 4.4 Laboratorijske preiskave).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Telaprevir je močan zaviralec encima CYP3A4, ki je pomemben pri presnovi učinkovin. Če telaprevir uporabljamo istočasno z učinkovinami, ki se pretežno presnavljajo s tem encimom, je pričakovano zvečanje sistemske izpostavljenosti tem učinkovinam. Seznam učinkovin, ki so, zaradi možnosti pojava življenju nevarnih neželenih učinkov ali možnosti izgube terapevtskega učinka, kontraindicirane pri uporabi zdravila INCIVO, je v poglavju 4.3. Za dokazane in druge, morda pomembne interakcije z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila INCIVO

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija na tableto, kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovano količino natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Telaprevir se delno presnavlja v jetrih z izoencimom CYP3A in je substrat P-glikoproteina (P-gp). Pri presnovi sodelujejo tudi drugi encimi (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravila INCIVO in zdravil, ki inducirajo izoencim CYP3A in/ali P-gp, lahko izrazito zmanjša plazemske koncentracije telaprevirja. Sočasna uporaba zdravila INCIVO in drugih zdravil, ki zavirajo izoencim CYP3A in/ali P-gp, lahko zveča plazemske koncentracije telaprevirja.

Zdravilo INCIVO je močan, časovno odvisen zaviralec encima CYP3A4, ki izrazito zavira tudi P-gp. Spremljanje časovne odvisnosti kaže, da se zaviranje CYP3A v prvih dveh tednih zdravljenja lahko stopnjuje. Po zaključku zdravljenja je potreben približno en teden, da zaviranje popolnoma izzveni. Uporaba zdravila INCIVO lahko zveča sistemske izpostavljenosti učinkovinam, ki se presnavljajo s CYP3A ali P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Na osnovi rezultatov kliničnih preskušanj medsebojnih delovanj z drugimi učinkovinami (npr. escitalopram, zolpidem, etinilestradiol) ne moremo izključiti verjetnosti, da telaprevir inducira presnovne encime.

Telaprevir zavira organska anionska polipeptidna prenašalca (OATP- organic anion transporter polypeptides) OATP1B1 in OATP2B1. Pri sočasni uporabi zdravila INCIVO in učinkovin, ki jih ti prenašalci prenašajo, npr. fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, bosentan in repaglinid, je potrebna previdnost (glejte preglednico 2). Sočasna uporaba s simvastatinom je kontraindicirana zaradi predvidenega izrazitega povečanja izpostavljenosti, ki je posledica več mehanizmov.

In vitro študije kažejo, da telaprevir lahko zveča plazemske koncentracije učinkovin, katerih izločanje je odvisno od prenašalcev za ekstruzijo več učinkovin in toksinov MATE-1 (MATE - multidrug and toxin extrusion protein) in MATE2-K (glejte preglednico 2).

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Kontraindicije pri sočasni uporabi zdravil (glejte poglavje 4.3)

Zdravila INCIVO ne smete uporabljati sočasno z učinkovinami, ki se v veliki meri presnavljajo preko CYP3A in pri katerih je zvišanje plazemskih koncentracij povezano s hudimi in/ali življenjsko ogrožujočimi dogodki, kot so srčne aritmije (npr. pri amiodaronu, astemizolu, bepridilu, cisapridu, pimozidu, kinidinu, terfenadinu) ali periferni vazospazem ali ishemija (t.j. pri dihidroergotaminu, ergonovinu, ergotaminu, metilergonovinu) ali miopatija, vključno z rhabdomyolizo (t.j. pri lovastatinu, simvastatinu, atorvastatinu) ali pa podaljšana oziroma okrepljena sedacija ali depresija dihanja (t.j. pri kvetiapinu, peroralno uporabljenem midazolamu ali triazolamu) ali pa hipotenzija oz. srčne aritmije (t.j. pri alfuzosinu in sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije).

Zdravila INCIVO ne smete predpisovati sočasno z antiaritmiki razreda Ia ali III (izjema je intravensko dani lidokain).

Pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmika razreda Ic propafenon in flekainid je potrebna previdnost, vključno z ustreznim kliničnim spremljanjem in spremljanjem EKG (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin

Rifampicin zmanjša plazemsko vrednost AUC za telaprevir za približno 92%, zato zdravila INCIVO ne smete uporabljati sočasno z rifampicinom.

Šentjanževka (Hypericum perforatum)

Plazemska koncentracija telaprevirja je lahko zmanjšana pri sočasni uporabi zeliščnega pripravka šentjanževke (*Hypericum perforatum*), zato zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, ne smete uporabljati skupaj z zdravilom INCIVO.

Karbamazepin, fenitoin in fenobarbital

Sočasna uporaba z induktorji lahko vodi do zmanjšanja izpostavljenosti telaprevirju in nevarnosti za manjšo učinkovitost. Močni CYP3A induktorji, kot so karbamazepin, fenitoin in fenobarbital so kontraindicirani (glejte poglavje 4.3).

Blagi in zmerni induktorji CYP3A

Uporabi blagih in zmernih induktorjev CYP3A se je treba izogibati, še posebno to velja pri bolnikih, ki se predhodno niso odzvali na zdravljenje (bolniki z delnim odzivom in bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje s peginterferonom alfa/ribavirinom), razen, če so podana specifična priporočila za odmerjanje (glejte Preglednico 2).

Druge kombinacije

V preglednici 2 so podana priporočila za odmerjanje glede na medsebojna delovanja zdravila INCIVO z drugimi zdravili. Ta priporočila temeljijo na študijah njegovih interakcij z drugimi zdravili (kar je označeno z *) ali na napovedanih interakcijah glede pričakovane stopnje interakcij in nevarnosti za pojav resnih neželenih učinkov ali neučinkovitost zdravljenja. Večina študij medsebojnih delovanj z drugimi učinkovinami je bila izvedena z odmerkom 750 mg telaprevirja na 8 ur. Glede na to, da je pri odmerjanju 1.125 mg dvakrat na dan dnevni odmerek enak in je izpostavljenost telaprevirju primerljiva, je pričakovati, da bodo podobna tudi zadevna medsebojna delovanja.

Smer puščice (↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni spremembe) za vsak farmakokinetični parameter temelji na 90% intervalu zaupanja za razmerje geometrične sredine, ki je v okviru razpona 80-125% (↔), ali pod (↓) oziroma nad (↑) njim.

Preglednica 2: INTERAKCIJE IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI		
Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila INCIVO oziroma drugega sočasno uporabljenega zdravila in verjetni mehanizem delovanja	Klinična opomba
ANALGETIKI		
alfentanil fentanil	↑ alfentanila ↑ fentanila	Priporočamo skrbno spremljanje terapevtskega in neželenih učinkov (vključno z depresijo dihanja) pri sočasni uporabi telaprevirja in alfentanila ali fentanila, vključno s peroralnimi, bukalnimi, intranazalnimi oblikami, transdermalnimi oblikami s podaljšanim sproščanjem ali transmukozalnimi oblikami fentanila, še posebej ob uvedbi zdravljenja. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek fentanila oz. alfentanila. Najbolj izražene učinke pričakujemo pri peroralnih intranazalnih in bukalnih/sublingvalnih oblikah fentanila.
ANTIARITMIKI		
lidokain (apliciran intravensko)	↑ lidokaina zaviranje CYP3A	Kadar je lidokain uporablja intravensko za zdravljenje akutne ventrikularne aritmije je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnikov je priporočljivo.
digoksin*	↑ digoksina AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) učinek na transport s P-gp v črevesju	Na začetku je treba bolniku predpisati najmanjši odmerek digoksina, potem pa spremljati njegovo serumsko koncentracijo in na podlagi nje titrirati odmerek digoksina, da bi dosegli želeni klinični učinek.
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin eritromicin telitromicin troleandomicin	↑ telaprevirja ↑ antibiotikov zaviranje CYP3A	Potrebna je previdnost in pri sočasni uporabi antibiotikov z zdravilom INCIVO je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Pri sočasni uporabi klaritromicina in eritromicina so opazili podaljšanje intervala QT in pojav <i>torsade de pointes</i> , pri sočasni uporabi s telitromicinom pa so poročali o podaljšanju intervala QT (glejte poglavje 4.4).
ANTIKOAGULANTI		
varfarin	↑ ali ↓ varfarina modulacija presnovnih encimov	Priporočljivo je, da med sočasno uporabo varfarina s telaprevirjem spremljate vrednost mednarodnega normaliziranega količnika (INR).
dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprevirja učinek na transport s P-gp v črevesju	Potrebna je previdnost. Priporočljivo je laboratorijsko in klinično spremljanje bolnikov.

ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin*	↓ telaprevirja AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepina AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) indukcija CYP3A s karbamazepinom in zaviranje CYP3A s telaprevirjem	Sočasna uporaba s karbamazepinom je kontraindicirana.
fenitoin*	↓ telaprevirja AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenitoina AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) indukcija CYP3A s fenitoinom in zaviranje CYP3A s telaprevirjem	Sočasna uporaba s fenitoinom je kontraindicirana.
fenobarbital	↓ telaprevirja ↑ ali ↓ fenobarbitala indukcija CYP3A s fenobarbitalom in zaviranje CYP3A s telaprevirjem	Sočasna uporaba s fenobarbitalom je kontraindicirana.
ANTIDEPRESIVI		
escitalopram*	↔ telaprevirja ↓ escitaloprama AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mehanizem ni znan	Klinični pomen ni znan. Pri sočasni uporabi s telaprevirjem bo morda potrebno zvišati odmerke.
trazodon	↑ trazodona zaviranje CYP3A	Sočasna uporaba lahko vodi do pojava neželenih učinkov, kot sonavzea, omotica, hipotenzija in sinkopa. Če torej uporabljate trazodon skupaj s telaprevirjem, je treba to kombinacijo uporabljati previdno in po potrebi bolniku predpisati manjši odmerek trazodona.
ANTIDIABETIKI		
metformin	↑ metformina zaviranje MATE-1 in MATE2-K	Pri uvajanju in prekinjanju zdravljenja z zdravilom INCIVO je priporočljivo skrbno spremljanje učinkovitosti in varnosti metformina. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek metformina.
ANTIEMETIKI		
domperidon	↑ domperidona zaviranje CYP3A	Sočasni uporabi domperidona z zdravilom INCIVO se je torej treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

ANTIMIKOTIKI		
ketokonazol* ittrakonazol posakonazol vorikonazol	<p>↑ ketokonazola (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketokonazola (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevirja (ob uporabi 400 mg ketokonazola) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ ittrakonazola ↑ posakonazola ↑ ali ↓ vorikonazola</p> <p>zaviranje CYP3A Ker v presnovi vorikonazola sodeluje več encimov je težko napovedati njegovo medsebojno delovanje s telaprevirjem.</p>	<p>Kadar je potrebna sočasna uporaba teh zdravil, veliki odmerki ittrakonazola (> 200 mg/dan) ali ketokonazola (> 200 mg/dan), niso priporočljivi. Potrebna je previdnost in priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov pri uporabi ittrakonazola, posakonazola in vorikonazola.</p> <p>Poročali so o podaljšanju intervala QT in o pojavu <i>torsade de pointes</i> pri uporabi vorikonazola in posakonazola, pri uporabi ketokonazola pa so poročali o podaljšanju intervala QT (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Vorikonazola ne smete predpisovati bolnikom, ki prejemajo telaprevir, razen če njegovo uporabo opravičuje ocena razmerja med tveganjem in koristjo.</p>
ZDRAVILA PROTI PROTINU		
kolhicin	<p>↑ kolhicina zaviranje CYP3A</p>	<p>Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro ne smejo prejemati kolhicina skupaj z zdravilom INCIVO zaradi tveganja za toksičnost kolhicina.</p> <p>Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in jeter je priporočljivo prekiniti zdravljenje s kolhicinom ali skrajšano zdravljenje z zmanjšanim odmerkom kolhicina.</p>
ZDRAVILA PROTI MIKOBAKTERIJAM		
rifabutin	<p>↓ telaprevirja ↑ rifabutina indukcija CYP3A z rifabutinom, zaviranje CYP3A s telaprevirjem</p>	<p>Zaradi zmanjšane koncentracije je lahko telaprevir manj učinkovit. Sočasna uporaba rifabutina in telaprevirja ni priporočljiva.</p>
rifampicin*	<p>↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicin indukcija CYP3A z rifampicinom, zaviranje CYP3A s telaprevirjem</p>	<p>Sočasna uporaba rifampicina s telaprevirjem je kontraindicirana.</p>
ANTIPIHOTIKI		
kvetiapin	<p>Pričakovano je povečanje koncentracij kvetiapina zaradi zaviranja CYP3A s telaprevirjem</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila INCIVO in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča s kvetiapinom povezano toksičnost. Povečane koncentracije kvetiapina lahko vodijo v komo.</p>
BENZODIAZEPINI		
alprazolam*	<p>↑ alprazolama AUC 1,35 (1,23-1,49) C_{max} 0,97 (0,92-1,03)</p>	<p>Klinični pomen ni znan.</p>

parenteralno uporabljen midazolam*	↑ midazolama (i.v.) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	Sočasno uporabo je treba izvajati v okolju, ki zagotavlja klinično spremljanje in ustrezno medicinsko zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali podaljšane sedacije.
peroralno uporabljen midazolam*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	Po potrebi zmanjšajte odmerek parenteralno danega midazolama, še posebej, če ste bolniku predpisali več kot en odmerek midazolama.
peroralno uporabljen triazolam	↑ triazolam zaviranje CYP3A	Sočasna peroralna uporaba midazolama ali triazolama s telaprevirjem je kontraindicirana.
zolpidem (nebenzodiazepinski sedativ)*	↓ zolpidema AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mehanizem ni znan	Klinični pomen ni znan. Za vzdrževanje učinka, bo morda potrebno zvečati odmerek zolpidema.
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV		
amlodipin*	↑ amlodipina AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) zaviranje CYP3A	Potrebna je previdnost in po potrebi tudi zmanjšanje odmerka amlodipina. Priporočljivo je tudi klinično spremljanje bolnika.
diltiazem felodipin nikardipin nifedipin nisoldipin verapamil	↑ zaviralec kalcijevih kanalčkov zaviranje CYP3A in/ali učinek na transport s P-gp v črevesju	Potrebna je previdnost in priporočljivo je klinično spremljanje bolnika.
ANTAGONISTI 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) Ni verjetno, da bi sočasna uporaba z maravirom vplivala na koncentracije telaprevirja (na osnovi starejših podatkov in poti izločanja telaprevirja).	Če seča ni uporabi s telaprevirjem je odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.
KORTIKOSTEROIDI		
sistemski deksametazon	↑ telaprevirja zaviranje CYP3A	Sočasna uporaba lahko vodi do izgube terapevtskega učinka telaprevirja, zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno ali pa poiskati kakšno drugo možnost zdravljenja.
inhalacijski ali nosni flutikazon budezonid	↑ flutikazona ↑ budezonida zaviranje CYP3A	Sočasna uporaba flutikazona ali budezonida s telaprevirjem torej ni priporočljiva, razen če njegova morebitna korist za bolnika odtehta tveganja za sistemske neželene učinke kortikosteroidov.
ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV		
bosentan	↑ bosentana ↓ telaprevirja indukcija CYP3A z bosentanom, zaviranje CYP3A in organskih anionskih polipeptidnih prenašalcev (OATP) s telaprevirjem	Potrebna je previdnost in priporočljivo je klinično spremljanje bolnika.

ZDRAVILA PROTI OKUŽBI Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV (PI)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevirja AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavirja AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) zaviranje CYP3A s telaprevirjem	Zaradi pogoste hiperbilirubinemije je priporočeno klinično in laboratorijsko spremljanje bolnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevirja AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavirja AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mehanizem ni znan	Sočasna uporaba darunavirja/ritonavirja in telaprevirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevirja AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavirja AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) mehanizem ni znan	Sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja in telaprevirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevirja AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavirja AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) mehanizem ni znan	Sočasna uporaba lopinavirja/ritonavirja in telaprevirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
ZDRAVILA PROTI OKUŽBI Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
efavirenz*	↓ telaprevirja 1.125 mg na 8 h (glede na 750 mg na 8 h) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenza (+ TVR 1.125 mg na 8 h) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) indukcija CYP3A z efavirenzom	Pri sočasni uporabi je treba uporabljati 1.125 mg telaprevirja na 8 h (glejte poglavje 4.4).
dizoprosiltenofovirat fumarat*	↔ telaprevirja AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovirja AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) učinek na transport s P-gp v črevesju	Potrebno je okrepljeno klinično in laboratorijsko spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4).

abakavir zidovudin	niso preučevali	Učinka telaprevirja na UDP-glukuroniltransferaze ne moremo izključiti in lahko vpliva na plazemske koncentracije abakavirja ali zidovudina.
etravirin*	↓ telaprevir 750 mg na 8 h AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirin (+ TVR 750 mg na 8 h) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Pri sočasni uporabi prilagajanje odmerkov ni potrebno.
rilpivirin*	↓ telaprevir 750 mg na 8 h AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirin (+ TVR 750 mg na 8 h) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Pri sočasni uporabi prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZAVIRALCI INTEGRAZE		
raltegravir*	↔ telaprevirja AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegravirja AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Pri sočasni uporabi prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA		
atorvastatin*	↑ atorvastatina AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) zaviranje CYP3A in OATP s telaprevirjem	Sočasna uporaba atorvastatina in telaprevirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statina zaviranje CYP3A in OATP s telaprevirjem	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje. Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki so kontraindicirani pri uporabi zdravila INCIVO, so navedeni v poglavju 4.3.
HORMONSKI KONTRACEPATIVI/ESTROGEN		
etinilestradiol* noretindron*	↓ etinilestradiola AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindrona AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mehanizem ni znan	Pri sočasni uporabi hormonskih kontraceptivov s telaprevirjem je treba uporabljati dodatne nehormonske kontracepcijske metode. Bolnice, ki jemljejo estrogene v okviru hormonske nadomestne terapije, je treba klinično spremljati, da ugotovite znake pomanjkanja estrogena. Glejte poglavji 4.4 in 4.6.

IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin* takrolimus* sirolimus	<p>↑ ciklosporina AUC 4,64 (3,90-5,51) C_{max} 1,32 (1,08-1,60)</p> <p>↑ takrolimusa AUC 70,3 (52,9-93,4)** C_{max} 9,35 (6,73-13,0)**</p> <p>↑ sirolimusa</p> <p>↑ telaprevirja</p> <p>**izračunano na osnovi podatkov pri zmanjšanem odmerku</p> <p>zaviranje CYP3A zaviranje transportnih proteinov</p>	Potrebno bo bistveno zmanjšanje odmerka z ali brez podaljšanje razmika med odmerki imunosupresiva. Pri sočasni uporabi imunosupresiva s telaprevirjem je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracij imunosupresiva v krvi, delovanja ledvic ter neželenih učinkov imunosupresiva. Takrolimus lahko podaljša interval QT (glejte poglavje 4.4).
SEKRETAGOGI INSULINA		
repaglinid	<p>↑ repaglinida zaviranje OATP s telaprevirjem</p>	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje.
INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
salmeterol	<p>↑ salmeterola zaviranje CYP3A</p>	Sočasna uporaba salmeterola in telaprevirja ni priporočljiva. Kombiniranje teh dveh zdravil lahko vodi do povečanega tveganja za srčno-žilne neželene učinke v zvezi s salmeterolom, vključno s podaljšanjem intervala QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo (glejte poglavje 4.4).
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon*	<p>↓ R-metadona 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>Ni vpliva na koncentracije ne-vezanega R-metadona.</p> <p>Izločanje metadona s plazemskih proteinov.</p>	<p>Ob uvedbi zdravljenja s telaprevirjem ni potrebna prilagoditev odmerka metadona. Kljub temu pa je priporočljivo klinično spremljanje, ker bo lahko pri nekaterih bolnikih potrebna prilagoditev odmerka metadona v času vzdrževalnega zdravljenja z njim.</p> <p>Pri sočasnem jemanju metadona so poročali o podaljšanju intervala QT in o pojavu <i>torsade de pointes</i> (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom in nato redno med zdravljenjem s telaprevirjem je treba spremljati EKG.</p>
buprenorfin*	<p>↔ buprenorfina AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93) C_{min} 1,06 (0,87-1,30)</p>	Pri sočasni uporabi s telaprevirjem ni potrebno prilagajati odmerka buprenorfina.
ZAVIRALCI PDE-5		
sildenafil tadalafil varodenafil	<p>↑ zaviralcev PDE-5 zaviranje CYP3A</p>	Sočasna uporaba sildenafil ali vardenafila in telaprevirja ni priporočena. Tadalafil (za zdravljenje motenj erekcije) se lahko uporablja v enkratnem odmerku do 10 mg na 72 ur in ob natančnejšem spremljanju pojava s tadalafilom povezanih neželenih učinkov. Sočasna uporaba sildenafil ali tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in telaprevirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
esomeprazol*	<p>↔ telaprevirja AUC 0,98 (0,91-1,05) C_{max} 0,95 (0,86-1,06)</p>	Zaviralci protonske črpalke se lahko uporabljajo sočasno brez prilagoditve odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila INCIVO pri nosečnicah. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost /in-ali/ razvoj zarodka/plodu /in-ali/ porod/ in-ali/ postnatalni razvoj pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zdravilo INCIVO ne smete uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo INCIVO je treba uporabljati v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom.

Kontraindikacije in opozorila, ki veljajo za ti dve zdravili, veljajo tudi za kombinirano zdravljenje z njima.

Zaradi kombiniranega zdravljenja s peginterferonom alfa in ribavirinom, morajo bolnice v rodni dobi in njihovi partnerji ter bolniki in njihove partnerice med zdravljenjem z zdravilom INCIVO uporabljati 2 učinkoviti kontracepcijski metodi. Po zaključku zdravljenja z zdravilom INCIVO je treba upoštevati navodila v Povzetku glavnih značilnosti zdravila ribavirin in kot je opisano v nadaljevanju.

Med jemanjem zdravila INCIVO se uporaba hormonskih kontraceptivov lahko nadaljuje, vendar le-ti morda ne bodo zanesljivi še do dva meseca po ukinitvi zdravila INCIVO (glejte poglavje 4.5). V tem času morajo bolnice v rodni dobi uporabljati dve učinkoviti ne-hormonski kontracepcijski metodi. Dva meseca po zaključku zdravljenja z zdravilom INCIVO so hormonski kontraceptivi spet primerni kot ena od 2 zahtevanih učinkovitih kontracepcijskih metod.

Za dodatne podatke preberite tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila ribavirin in peginterferon alfa.

Dojenje

Telaprevir in njegov glavni presnovek se izločata v mleko pri podganah (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se telaprevir pri človeku izloča v materno mleko. Zaradi nevarnosti pojava neželenih učinkov pri dojenčkih zaradi kombiniranega zdravljenja s peginterferonom alfa in ribavirinom je treba pred uvedbo zdravljenja dojenje prekiniti. Preberite si tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila ribavirin.

Plodnost

Zdravilo INCIVO ni vplivalo na plodnost ali rodnost pri podganah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo INCIVO nima vpliva ali ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Študij učinkov zdravila INCIVO na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo INCIVO, so poročali o sinkopi in retinopatiji, kar je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji. Za dodatne informacije preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravil peginterferon alfa in ribavirin.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Celokupni varnostni profil zdravila INCIVO temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj faze II in III (nadzorovanih in nenadzorovanih), v katera je bilo vključenih 3.441 bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO in na spontanih poročilih iz obdobja trženja zdravila.

Zdravilo INCIVO je treba uporabljati skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom. Neželeni učinki obeh zdravil so navedeni v ustreznih Povzetkih glavnih značilnosti zdravila.

Pogostnost neželenih učinkov zdravila najmanj zmerne jakosti (≥ 2 . stopnje) je bila višja v skupini, ki je prejela zdravilo INCIVO, kot v skupini, ki je prejela placebo.

V fazi zdravljenja z zdravilom INCIVO oz. s placebo so, v skupini, ki je prejela zdravilo INCIVO, najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih jakosti najmanj 2. stopnje (pogostnost $\geq 5,0\%$): anemija, izpuščaj, pruritus, navzea in driska.

V fazi zdravljenja z zdravilom INCIVO oz. placebo so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih jakosti najmanj 3. stopnje, ki je prejela zdravilo INCIVO (pogostnost $\geq 1,0\%$): anemija, izpuščaj, trombocitopenija, limfopenija, pruritus in navzea.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila INCIVO so navedeni v preglednici 3.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). V kategorijah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki zdravila INCIVO (pri jemanju v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom) pri bolnikih, okuženih s HCV v kliničnih študijah^a in v obdobju trženja zdravila		
Razvrstitev po organskih sistemih (SOC)	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki zdravil INCIVO, peginterferon alfa in ribavirin v kombinirani terapiji
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	kandidoza v ustih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija ^b
	pogosti	trombocitopenija ^b , limfopenija ^b
Bolezni endokrinega sistema	pogosti	hipotireoza
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperurikemija ^b , hipokaliemija ^b
	občasni	protin,
Bolezni živčevja	pogosti	disgevizija, sinkopa
Očesne bolezni	občasni	retinopatija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, driska, bruhanje, hemoroidi, proktalgija
	pogosti	analni pruritus, krvavitev iz rektuma, analna fisura
	občasni	proktitis, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija ^b
Bolezni kože in področja	zelo pogosti	pruritus, izpuščaj
	pogosti	ekcem, otekanje obraza, ekfoliativni izpuščaj
	občasni	medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), urtikarija
	redki	SJS, TEN, multiformni eritem
Bolezni sečil	občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi ^b , prerrenalna azotemija (z akutno ledvično odpovedjo ali brez)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	periferni edem, nenormalen okus zdravila

^a s placebo nadzorovane študije faze II in faze III (združeni podatki) so vključevale 1.346 s HCV okuženih bolnikov

^b stopnje pogostnosti temeljijo na stopnjah poročil o neželenih učinkih (dodatno glejte *Nenormalni laboratorijski izvidi v nadaljevanju*)

Pri analizi dodatne študije (študija C211) je bil varnostni profil kombiniranega zdravljenja z zdravilom INCIVO v odmerku 1.125 mg dvakrat na dan podoben varnostnemu profilu pri bolnikih, ki so

prejemali kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO v odmerku 750 mg na 8 ur. Novih varnostnih dogodkov niso opazili.

Nenormalni laboratorijski izvidi

Izbrani nenormalni laboratorijski izvidi najmanj zmerne jakosti (≥ 2 . stopnje), ki predstavljajo poslabšanje začetnih vrednosti ter štejejo za neželene učinke, opažene pri bolnikih, okuženih s HCV in zdravljenih z zdravilom INCIVO pri kombiniranem zdravljenju, na podlagi združenih podatkov, dobljenih v s placebom nadzorovanih preskušanjih faze II in III, so navedeni v spodnji preglednici.

Preglednica 4: izbrane laboratorijske nenormalnosti (stopnje ≥ 2 po DAIDS^a) iz združenih podatkov s placebo nadzorovanih preskušanj faze II in III, ki predstavljajo poslabšanje od začetka zdravljenja in so obravnavani kot neželeni učinki pri bolnikih, okuženih s HCV, ki so zdravljeni s kombinacijo z zdravilom INCIVO				
		stopnja 2	stopnja 3	stopnja 4
povečanje^b				
	sečna kislina	17,9% (101-120 mg/l)	4,6% (121-150 mg/l)	1,1% (> 150 mg/l)
	bilirubin	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% ($> 5,0$ x ULN)
	celokupni holesterol	15,4% (6,20–7,77 mmol/l 2.400-3.000 mg/l)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 3.000 mg/l)	NA
	lipoproteini majhne gostote	6,9% (4,13–4,90 mmol/l 1.600–1.900 mg/l)	1,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 1.910 mg/l)	NA
	kreatinin	0,2% (1,4–1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% ($> 3,4$ x ULN)
zmanjšanje^b				
	hemoglobin	27,0% (90-99 g/l ali kakršnokoli zmanjšanje 35-44 g/l)	51,1% (70-89 g/l ali kakršnokoli zmanjšanje ≥ 45 g/l)	1,1% (< 70 g/l)
	št. trombocitov	24,4% (50.000–99.999/mm ³)	2,8% (25.000–49.999/mm ³)	0,2% (< 25.000 /mm ³)
	absolutno št. limfocitov	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350 /mm ³)
	kalij	1,6% (2,5–2,9 mmol/l)	0% (2,0-2,4 mmol/l)	0% ($< 2,0$ mmol/l)

NA = ne velja za ta primer

^a Pri združenih podatkih je bila uporabljena preglednica za ocenjevanje stopnje jakosti neželenih učinkov pri odraslih in pediatričnih bolnikih, imenovana The Division of AIDS (DAIDS, različica 1.0, december 2004).

^b Pogostnost je bila izračunana glede na število bolnikov za vsak parameter posebej.

Večina laboratorijskih izvidov se je povrnila na vrednosti, opažene pri jemanju peginterferona alfa in ribavirina v 24. tednu, razen števila trombocitov, ki je ostalo nižje kot je bilo pri jemanju peginterferona alfa in ribavirina do 48. tedna (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem z zdravilom INCIVO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom se zelo pogosto pojavlja zvečanje koncentracij sečne kisline v serumu. Po koncu zdravljenja z zdravilom INCIVO koncentracije sečne kisline običajno postopoma upadejo v naslednjih 8 tednih in so podobne koncentracijam, opaženim pri bolnikih, ki so prejeli samo peginterferon alfa in ribavirin.

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

Pri zdravljenju z zdravilom INCIVO so poročali o hudih, lahko življenju nevarnih in smrtnih kožnih reakcijah, vključno s sindromom DRESS, SJS in TEN (glejte poglavje 4.4). V s placebom nadzorovanih preskušanih faze II in III sta se skupna pogostnost in jakost izpuščaja povečali, ko so bolniki jemali zdravilo INCIVO sočasno s peginterferonom alfa in ribavirinom. Med zdravljenjem z zdravilom INCIVO so o izpuščajih (vseh stopenj) poročali pri 55% bolnikov, ki so prejeli zdravilo INCIVO pri kombiniranem zdravljenju, in pri 33% bolnikov, ki so prejeli peginterferon alfa in ribavirin.

V več kot 90% primerov je bil izpuščaj blag ali zmeren. Izpuščaj, o katerem so poročali pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom INCIVO, so ocenili kot značilno pruritičen, ekcematozen izpuščaj, ki je zajemal manj kot 30% telesne površine. Polovica primerov izpuščaja se je pojavila v prvih 4 tednih, čeprav se lahko tak izpuščaj pojavi kadarkoli med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom INCIVO. Pri blagem ali zmernem izpuščaju ni potrebna ukinitve kombiniranega zdravljenja z zdravilom INCIVO.

Glejte poglavje 4.4 za priporočila o spremljanju izpuščaja in prekinitvi zdravljenja z zdravilom INCIVO, ribavirinom in interferonom alfa. Bolnike z blagim do zmernim izpuščajem je treba spremljati glede morebitnih znakov napredovanja izpuščaja, čeprav se je to dogajalo le redko (v manj kot 10% primerov). V kliničnih preskušanih so večini bolnikov predpisali anti-histaminike in lokalne kortikosteroide. Po zaključku zdravljenja z zdravilom INCIVO ali po njegovi ukinitvi običajno pride do izboljšanja izpuščaja, vendar lahko traja tudi nekaj tednov, da izpuščaj izgine.

Anemija

V s placebom nadzorovanih preskušanih faze II in III so pri 32,1% bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO in pri 14,8% bolnikov, ki so prejeli peginterferon alfa in ribavirin poročali o anemiji (vseh stopenj). Pri zdravljenju anemije so zmanjšali odmerek ribavirina. Pri 21,6% bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO, je bilo potrebno zmanjšanje odmerka ribavirina zaradi anemije za razliko od 9,4% bolnikov, ki so prejeli samo peginterferon alfa in ribavirin. Uporaba zdravil za spodbujanje eritropoeze (ESA) običajno ni bila dovoljena. Uporabljali so jih samo pri 1% bolnikov v kliničnih preskušanih faze II in III. V s placebom nadzorovanih preskušanih faze II in III so v fazi zdravljenja z zdravilom INCIVO/placebo pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z zdravilom INCIVO, in pri 0,7% bolnikov, ki so prejeli samo peginterferon alfa in ribavirin, poročali o transfuzijah. Stopnja transfuzije je bila 4,6% in 1,6% za vsako skupino v celotnem času trajanja študij. V s placebom nadzorovanih preskušanih faze II in III so zaradi anemije pri 2,7% bolnikov ukinitve samo zdravilo INCIVO, pri 0,9% bolnikov so ukinitve kombinirano zdravljenje z zdravilom INCIVO, za razliko od 0,5% bolnikov, ki so prejeli peginterferon alfa in ribavirin (glejte poglavje 4.4).

Anorektalni znaki in simptomi

V kliničnih preskušanih je bila večina neželenih učinkov (npr. hemoroidi, anorektalne bolečine, analni pruritus in pekoč občutek v danki) blagih do zmernih. Zelo malo jih je vodilo do ukinitve zdravljenja in so minili po zaključku jemanja zdravila INCIVO.

Bolniki, sočasno okuženi z virusom HIV-1

Celokupni varnostni profil zdravila INCIVO pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 (ki ne prejema ali prejema protiretrovirusna zdravila) je bil podoben varnostnemu profilu pri bolnikih, okuženih samo s HCV. Razlikoval se je samo pri skupini bolnikov, ki so prejeli atazanavir/ritonavir, kjer je v 2. tednu pogosto prišlo do prehodnega zvečanja koncentracije indirektnega bilirubina (stopnje 3 do 4), ki pa se je do 12. tedna vrnila skoraj na izhodiščno vrednost (glejte poglavje 4.4).

Bolniki po preseditvi jeter brez ciroze

Celokupni varnostni profil zdravila INCIVO pri še ne-zdravljenih in že zdravljenih s HCV-1 okuženih bolnikih s presajenimi jetri, ki so prejeli stabilen odmerek imunosupresiva (takrolimus ali ciklosporin A) je bil v glavnem podoben, kot pri bolnikih brez presaditve jeter. V obdobju zdravljenja

z zdravilom INCIVO so pogosteje poročali o anemiji (55,4% v primerjavi z 32,1% združeni podatki iz študij faz II in III). Za nadzorovanje anemije so ob uvedbi zdravila INCIVO uporabljali manjši odmerki ribavirina (600 mg/dan); med celotnim zdravljenjem so pri 36,5% bolnikov odmerki ribavirina še dodatno zmanjšali; 41,9% bolnikov je prejelo ESA; 21,6% bolnikov je prejelo transfuzijo krvi (glejte poglavji 4.4 in 4.5 Imunosupresivi).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila INCIVO pri otrocih, starih < 18 let niso ugotovili.

Podatki niso na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji dokumentirani odmek zdravila INCIVO, ki je bil dan pri zdravih prostovoljcih, je bil 1.875 mg na 8 ur, 4 dni. V tej študiji so pogosteje poročali o pogostih neželenih učinkih pri shemi odmerjanja 1.875 mg na vsakih 8 ur v primerjavi s shemo odmerjanja 750 mg na 8 ur: navzea, glavobol, driska, zmanjšan tek, disgevizija in bruhanje.

Za preveliko odmerjanje zdravila INCIVO ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila INCIVO je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Če je to indicirano, lahko neabsorbirano zdravilno učinkovino odstranite iz telesa s sprožanjem bruhanja ali z izpiranjem želodca. Izpiranje želodca lahko uporabite samo kadar ga lahko opravite v času ene ure po zaužitju. Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane zdravilne učinkovine lahko uporabite tudi aktivno oglje.

Ni znano, ali lahko telaprevir odstranjujemo iz telesa s peritonealno dializo ali s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Protivirusna zdravila z neposrednim delovanjem, oznaka ATC: J05AE11

Mehanizem delovanja

Telaprevir je zaviralec serinske proteaze HCV NS3•4A, ki je nujna za replikacijo virusov.

Študije *in vitro*

Delovanje telaprevirja proti HCV

Pri testu podtipa 1b replikona HCV je IC₅₀ za telaprevir v primerjavi z divjim tipom virusa HCV znašala 0,354 μM, podobno kot pri določanju IC₅₀ za podtip 1a infekciозnega virusa, ki je znašala 0,28 μM.

Rezistenca

Variante virusa HCV, povezane z virološko neuspešnostjo zdravljenja ali s ponovitvami bolezni, so ovrednotili s tarčno usmerjeno mutagenozo v testu replikonov. Variante V36A/M, T54A/S, R155K/T in A156S so pokazale nižje stopnje rezistence na telaprevir *in vitro* (3-kratno do 25-kratno zvečanje IC₅₀ za telaprevir), varianti A156V/T in V36M+R155K sta imeli višjo stopnjo rezistence *in vitro* za telaprevir (> 25-kratno zvečanje IC₅₀ za telaprevir). Tudi variante replikonov, dobljene iz sekvenc, odvzetih od bolnikov, so dale podobne rezultate.

Replikacijska kapaciteta za telaprevir odpornih variant *in vitro* je bila manjša od replikacijske kapacitete virusa divjega tipa.

Navzkrižna rezistenca

Pri variantah, rezistentnih na telaprevir, so testirali navzkrižno rezistenco proti reprezentativnim zaviralcem proteaze v sistemu replikonov HCV. Replikoni z eno samo substitucijo na mestu 155 ali 156 in dvojne variante s substitucijami na ostankih 36 in 155 so pokazale navzkrižno rezistenco za vse testirane zaviralce proteaze s širokim razponom občutljivosti. Vse preučevane variante, ki so bile rezistentne za telaprevir, so ostale popolnoma občutljive za interferon-alfa, ribavirin in reprezentativne nukleozidne in nenukleozidne zaviralce polimeraze HCV v sistemu replikonov. Ni kliničnih podatkov o ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje na osnovi zaviralca proteaze HCV NS3-4A, na primer telaprevirja, neuspešno, niti ni podatkov o večkratnih ciklikih zdravljenj s telaprevirjem.

Klinične virološke študije

V kliničnih preskušanjih telaprevirja faze II in III so bili še nezdravljeni bolniki in tisti, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje neuspešno in so imeli prevladujoče za telaprevir rezistentne variante na začetku študije (t.j. še pred zdravljenjem), redki (V36M, T54A in R155K < 1% in T54A 2,7%). Prevladujoča začetna rezistenca za telaprevir pa ne izključuje možnosti uspešnega zdravljenja s telaprevirjem, peginterferonom alfa in ribavirinom. Pomen prevladujočih na telaprevir odpornih variant pred začetkom zdravljenja je verjetno največji pri bolnikih s slabim odzivom na interferon, kot so na primer bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje.

Pri skupaj 215 od 1.169 bolnikov, zdravljenih s shemo T12/PR v kliničnem preskušanju faze III, so med zdravljenjem ugotovili virološki neuspeh (n = 125) ali ponovitev bolezni (n = 90). Na podlagi populacijskih sekvencijskih analiz HCV pri teh 215 bolnikih so ugotovili pojav za telaprevir rezistentnih variant HCV pri 105 (84%) primerih virološke neuspešnosti in pri 55 (61%) preiskovancih, pri katerih se je bolezen ponovila, divji tip virusa so ugotovili pri 15 (12%) primerih virološke neuspešnosti in pri 24 (27%) preiskovancih, pri katerih se je bolezen ponovila, medtem ko podatki o sekvencioniranju HCV niso bili na voljo za 16 (7%) bolnikov. Sekvencijske analize za telaprevir rezistentnih variant so pokazale substitucije na 4 položajih v regiji NS3-4A proteaze, kar je v skladu z mehanizmom delovanja telaprevirja (V36A/M, T54A/S, R155K/T in A156S/T/V). V kliničnem preskušanju faze III (C211) ni bilo razlik v pojavu za telaprevir rezistentnih variant med bolniki, ki so prejeli 1.125 mg telaprevirja dvakrat na dan in bolniki, ki so prejeli 750 mg telaprevirja na 8 ur. V času virološkega neuspeha je bil delež za telaprevir rezistentnih variant pri obeh skupinah bolnikov podoben. Opazeni primeri virološke neuspešnosti med zdravljenjem s telaprevirjem so bili povezani predvsem z višjimi rezistentnimi variantami, ponovitev bolezni pa je bila povezana predvsem z nižjimi rezistentnimi variantami ali z divjim tipom virusa.

Bolniki s HCV genotipa 1a so imeli pretežno enojne in kombinirane variante V36M in R155K, medtem ko so imeli bolniki s HCV genotipa 1b pretežno variante V36A, T54A/S in A156S/T/V. Ta razlika je bila verjetno posledica večje genetske ovire substituciji V36M in R155K pri genotipu 1b kot pri genotipu 1a. Med bolniki, ki so bili zdravljeni s telaprevirjem, je bila virološka neuspešnost med zdravljenjem pogostejša pri bolnikih z genotipom 1a kot pri tistih z genotipom 1b. Tudi pri bolnikih, ki se pred niso odzvali na zdravljenje, je bila pogostejša kot pri drugih populacijah (pri še nezdravljenih bolnikih, pri bolnikih, ki so imeli predhodno ponovitev bolezni ali pri tistih, ki so se prej delno odzvali na zdravljenje; glejte poglavje 5.1, Klinične izkušnje in Učinkovitost pri predhodno zdravljenih odraslih).

Profil odpornosti opažen v študiji HPC3008 pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 je bil podoben profilu pri bolnikih, ki so bili okuženi samo s HCV.

Profil odpornosti v študiji HPC3006 pri še ne zdravljenih in že zdravljenih s HCV-1 okuženih bolnikih po presaditvi jeter, ki so prejeli stabilen odmerek imunosupresiva (takrolimus ali ciklosporin A) je bil podoben profilu pri s HCV-1 okuženih bolnikih brez presaditve jeter.

Analiza spremljanja z zdravilom INCIVO zdravljenih bolnikov, ki niso dosegli trajnega virološkega odziva, je pokazala, da se je po koncu zdravljenja s telaprevirjem sčasoma povečala populacija z divjim tipom virusa in je postopoma izginila populacija za telaprevir rezistentnih variant. Od skupaj 255 še nezdravljenih oziroma predhodno zdravljenih bolnikov iz študij tretje faze 108, 111 in C216, v katerih so se med zdravljenjem pojavile za telaprevir rezistentne variante, jih 152 (60%) več ni imelo rezistentnih variant, ugotovljenih s sekvencioniranjem populacije (mediana dolžina spremljanja 10 mesecev). Od 393 rezistentnih variant, ugotovljenih pri 255 bolnikih, pa le-teh več niso ugotovili pri 68% NS3-36, 84% NS3-54, 59% NS3-155, 86% NS3-156 in 52% NS3-36M+NS3-155K.

V študiji spremljanja 98 predhodno nezdravljenih bolnikov in bolnikov, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje neuspešno in so bili zdravljeni s shemo zdravila INCIVO v študiji faze II ali III ter niso dosegli trajnega virološkega odziva, na telaprevir rezistentnih variant niso več našli pri 85% (83/98) bolnikov (mediana čas spremljanja 27,5 mesecev). Analiza klonskega sekvencioniranja v podskupini bolnikov, ki so imeli divji tip HCV, s pomočjo populacijskega sekvencioniranja (n = 20) za prve jave pogostnosti rezistentnih variant pred začetkom zdravljenja s telaprevirjem in pri spremljanju bolnikov, je pokazala, da se je populacija variant HCV pri vseh bolnikih povrnila na vrednosti pred zdravljenjem. Mediana čas, da za telaprevir odporne variante niso bile več zaznavne s populacijskim sekvencioniranjem je bil daljši za variante NS3-36 (6 mesecev), NS3-155 (9 mesecev) in NS3-36M+NS3-155K (12 mesecev), ki so jih predvsem opazili pri bolnikih z genotipom 1a, kot za variante NS3-54 (2 meseca) in NS3-156 (3 mesece), ki so jih predvsem opazili pri bolnikih z genotipom 1b.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila INCIVO pri bolnikih z genotipom 1 kroničnega hepatitisa C sta bili ovrednoteni v štirih študijah faze III - tri so bile opravljene pri nezdravljenih bolnikih, ena pa pri predhodno zdravljenih bolnikih (tistih, pri katerih se je bolezen potovila, tistih, ki so se le delno odzvali na zdravljenje, in tistih, ki se sploh niso odzvali nanj). Bolniki v teh študijah (108, 111 in C216) so imeli kompenzirano jetrno bolezen, merljive vrednosti HCV RNK in histopatološki izvid jeter, ki je kazal na kronični hepatitis C. Če ni drugače navedeno, so ti bolniki prejeli zdravilo INCIVO v odmerku 750 mg na vsakih 8 ur, odnereš peginterferona alfa-2a je bil 180 µg/teden in odnerek ribavirina 1.000 mg/dan (za bolnike s telesno maso < 75 kg) ali 1.200 mg/dan (za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg). Plazemske vrednosti HCV RNK so merili s pomočjo testa COBAS® TaqMan® HCV (različica 2.0) za uporabo s sistemom High Pure System, ki ima spodnjo mejo kvantifikacije 25 i.e./ml.

V opisu izidov študije faze III za študije 108, 111 in C216 je bil SVR (ocenjena virološka ozdravljenost) določen na osnovi ocene HCV RNK ob obisku v 72. tednu študije, z uporabo zadnje meritve v tem obdobju. Če v 72. tednu ni bilo podatkov, je bil uporabljen zadnji podatek o koncentraciji HCV RNK po 12. tednu. Za določanje SVR so uporabili tudi mejo kvantifikacije 25 i.e./ml.

V opisu izidov študij faze III za študiji C211, HPC3008 in HPC3006 je bil SVR12 (virološka ozdravljenost) določen na osnovi ocene HCV RNK pod mejo kvantifikacije (25 i.e./ml) 12. tednov po načrtovanem zaključku zdravljenja, z uporabo zadnje meritve v tem obdobju.

Učinkovitost zdravila pri še nezdravljenih odraslih bolnikih

Študija C211

Študija C211 je bila randomizirana, odprta študija faze III pri še nezdravljenih bolnikih, ki so bili naključno razdeljeni v eno izmed dveh skupin: INCIVO 750 mg na 8 ur [T12(q8h)/PR] ali INCIVO 1.125 mg dvakrat na dan [T12(b.i.d.)/PR] v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom. Primarni cilj je bil dokazati primerljivost režimov T12(q8h)/PR in T12(b.i.d.)/PR. Vsi bolniki so se 12 tednov zdravili z zdravilom INCIVO v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom. Po 12 tednih so zaključili z jemanjem zdravila INCIVO in nadaljevali z zdravljenjem s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom. Celokupen čas zdravljenja je bil določen glede na virološki odziv posameznega bolnika. Če je po 4 tednih bolnik dosegel nezaznavno koncentracijo HCV RNK (nezaznaven analit), je zdravljenje trajalo 24 tednov. Drugače je zdravljenje trajalo 48 tednov.

Vključenih je bilo 740 bolnikov, mediana vrednost starosti je bila 51 let (razpon od 18 do 70), od tega je bilo 60% moških, 21% je imelo indeks telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 5% je bilo črncev, 2% azijscev, 85% je imelo začetno koncentracijo HCV RNK $\geq 800.000 \text{ i.e./ml}$, 15% je imelo mostno fibrozo, 14% je imelo cirozo, 57% je imelo HCV genotip 1a in 43% je imelo HCV genotip 1b.

Stopnja SVR12 je bila za skupino T12(q8h)/PR 74% (274/369), v primerjavi s 73% (270/371) v skupini T12(q8h)/PR, pri čemer je 95% interval zaupanja za razliko -4,9%, 12,0%. Vrednost spodnje meje 95% IZ (-4,9%) je bila višja od vnaprej določene meje primerljivosti, ki je bila -11%, in zato je bila dokazana primerljivost režimov T12(b.i.d.)/PR in T12(q8h)/PR. V preglednici 5 so prikazane stopnje odziva za skupino T12(b.i.d.)/PR in T12(q8h)/PR.

Preglednica 5: stopnje odziva: študija C211		
Izid zdravljenja	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
nezaznavna koncentracija HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. tednu ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
nezaznavna koncentracija HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12 tednu	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR pri preiskovancih z nezaznavno koncentracijo HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12 tednu	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR pri bolnikih z zaznavno koncentracijo HCV RNK v 4. in 12 tednu	45% (56/125)	45% (61/137)
Bolniki brez SVR	20% (95/369)	27% (101/371)
virološki neuspeh med zdravljenjem ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
ponovitev bolezni ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
ostalo ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg dvakrat na dan 2 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom 24 ali 48 tednov;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg na 8 ur 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom 24 ali 48 tednov

^a Bolniki z načrtovanim celokupnim trajanjem zdravljenja 24 tednov.

^b Virološki neuspeh med zdravljenjem vključuje bolnike, ki so ustrezali v protokolu določenim kriterijem za prekinitev zdravljenja in/ali so imeli virusni preboj.

^c Ponovitev bolezni je bila določena kot koncentracija HCV RNA pod 25 i.e./ml ob načrtovanem zaključku zdravljenja, ki ji je sledilo povečanje HCV RNK $\geq 25 \text{ i.e./ml}$ ob naslednjem obisku (za spremljanje SVR). Število bolnikov z odzivom ob zaključku zdravljenja (HCV RNA < 25 IU/ml) predstavlja imenovalce pri izračunu stopnje relapsa.

^d Ostalo vključuje bolnike z zaznavno koncentracijo HCV RNK ob načrtovanem koncu zdravljenja, ki pa niso imeli virusnega preboja, in bolnike, pri katerih manjka ocena SVR pri načrtovanem spremljanju.

V preglednici 6 so prikazane stopnje SVR po genotipu IL28B in stopnja jetrne fibroze ob začetku zdravljenja

Preglednica 6: stopnje SVR po podskupinah bolnikov: študija C211		
Podskupina	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
genotip IL28B		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
jetrna fibroza ob začetku		
brez fibroze ali minimalna fibroza	80% (138/172)	79% (140/177)
portalna fibroza	79% (75/95)	80% (68/85)
mostna fibroza	67% (32/48)	64% (38/59)
ciroza	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg dvakrat na dan 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom 24 ali 48 tednov
 T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg na 8 ur 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom 24 ali 48 tednov

Študija 108 (ADVANCE)

Študija 108 je bila randomizirana, dvojno slepa in s placebom nadzorovana študija faze III pri vzporednih skupinah, ki je bila opravljena pri še nezdravljenih bolnikih. Zdravilo INCIVO so jim dajali v prvih 8 tednih zdravljenja (shema T8/PR) ali v prvih 12 tednih zdravljenja (shema T12/PR), v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom bodisi za 24 ali 48 tednov. Bolniki, ki so imeli nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu, so 24 tednov prejeli zdravljenje s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom, tisti, ki pa niso imeli nemerljive HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. tednu in v 12. tednu, so prejeli zdravljenje s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov. Za kontrolno shemo (Pbo/PR) je bilo določeno trajanje zdravljenja 48 tednov, enako za telaprevir kot za placebo v prvih 12. tednih, in z jemanjem peginterferona alfa-2a in ribavirina v času 48 tednov.

Pri 1.088 vključenih bolnikih je bila mediana vrednost starosti 49 let (razpon: od 18 do 69 let), 58% bolnikov je bilo moških, 23% je imelo indeks telesne mase ≥ 30 kg/m², 9% je bilo črncev in 11% je bilo španskega ali latinskoameriškega rodu. 77% je imelo začetno vrednost HCV RNK ≥ 800.000 i.e./ml, 15% je imelo mostno fibrozo, 6% je imelo cirozo, 59% je imelo HCV genotip 1a in 40% je imelo HCV genotip 1b.

Stopnja trajnega virološkega odziva za skupino T8/PR je znašala 72% (261/364) ($P < 0,0001$ za primerjavo s skupino Pbo/PR48). Preglednica 7 kaže stopnje odziva za primerjene skupine T12/PR in Pbo/PR48.

Preglednica 7: stopnje odziva: študija 108		
Izid zdravljenja	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
Nezaznavna koncentracija HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12 tednu (eSVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR pri bolnikih, ki so dosegli eSVR	92% (195/212)	93% (27/29)
eRVR ni dosežena	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR pri bolnikih, ki niso dosegli eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
Koncentracija HCV RNK < 25 i.e./ml ob koncu zdravljenja	82% (299/363)	62% (225/361)
Ponovitev bolezni	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO 12 tednov in peginterferon alfa-2a in ribavirin 24 ali 48 tednov;

Pbo/PR: placebo 12 tednov in peginterferon alfa-2a in ribavirin 48 tednov

^a $P < 0,0001$ za skupino T12/PR v primerjavi s Pbo/PR48. Med skupinama T12/PR in Pbo/PR je bila razlika v stopnjah SVR (95% interval zaupanja) 33 (26, 39).

^b 95% interval zaupanja

Stopnje SVR pri skupini T12/PR so bile višje (absolutna razlika najmanj 28%) kot pri skupini Pbo/PR48 za vse podskupine po spolu, starosti, rasi, etnični pripadnosti, indeksu telesne mase, podtipu genotipa HCV, začetni vrednosti HCV RNK (< 800.000 , ≥ 800.000 i.e./ml) in obsegu jetrne fibroze. V preglednici 8 so podane stopnje virološkega odziva za podskupine bolnikov.

Preglednica 8: stopnje SVR za podskupine bolnikov: študija 108		
Podskupina	T12/PR	Pbo/PR
Moški	78% (166/214)	46% (97/211)
Starost od 45 do ≤ 65 let	73% (157/214)	39% (85/216)
Črnci	62% (16/26)	29% (8/28)
Španskega oziroma latinskoameriškega rodu	77% (27/35)	39% (15/38)

Indeks telesne mase (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	73% (56/77)	44% (38/87)
Začetna vrednost HCV RNK $\geq 800.000 \text{ i.e./ml}$	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV genotip 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotip 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Začetna jetrna fibroza		
Ni fibroze, minimalna fibroza ali portalna fibroza	82% (237/290)	49% (140/288)
Mostna fibroza	63% (33/52)	35% (18/52)
Ciroza	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: Jemanje zdravila INCIVO 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 24 ali 48 tednov;
Pbo/PR: Jemanje placeba 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov

Študija 111 (ILLUMINATE)

Študija 111 je bila randomizirana, odprta študija faze III, ki je bila opravljena pri še nezdravljenih bolnikih. Načrt študije je bil namenjen primerjavi stopnje trajnega virološkega odziva pri bolnikih z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu, ki so bili zdravljeni z zdravilom INCIVO 12 tednov v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom za bodisi 24 tednov (shema T12/PR24) ali pa 48 tednov (shema T12/PR48). Bolniki z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu so bili v 20. tednu randomizirani v skupini zdravljenja s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom bodisi za 24 tednov ali pa za 48 tednov. Primarna ocena, ki je bila opravljena, je bilo ovrednotenje neinferiornosti zdravila, pri čemer so uporabili mejo -10,5% pri 24-tedenski shemi, v primerjavi z 48-tedensko shemo pri bolnikih z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu.

Skupaj 540 vključenih bolnikov je imelo mediano starost 51 let (razpon: od 19 do 70 let), 60% bolnikov je bilo moškega spola, 32% je imelo indeks telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 14% je bilo črncev, 10% je bilo španskega ali latinskoameriškega rodu, 62% je imelo začetno vrednost HCV RNK $> 800.000 \text{ i.e./ml}$, 16% je imelo mostno fibrozo, 11% je imelo cirozo, 72% je imelo HCV genotip 1a in 27% je imelo HCV genotip 1b.

Skupaj 352 (65%) bolnikov je imelo nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu, v preglednici 9 pa so podane stopnje odziva. Pri bolnikih, ki so imeli nezaznavno HCV RNK v 4. in 12. tednu, ni bilo dodatne koristi od podaljšanja zdravljenja s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom na 48 tednov (razlika v stopnji trajnega virološkega odziva je bila 2%; 95% interval zaupanja: -4%, 8%).

Preglednica 9: stopnje odziva: študija 111			
Izid zdravljenja	Bolniki z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu		T12/PR Vsi bolniki ^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
Trajni virološki odziv (SVR)	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
Koncentracija HCV RNK $< 25 \text{ i.e./ml}$ ob koncu zdravljenja	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Revenitev bolezni	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: Jemanje zdravila INCIVO 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 24 tednov;

T12/PR48: jemanje zdravila INCIVO 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov;

^a Postavka »vsi bolniki« zajema 322 bolnikov z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu in 218 drugih bolnikov, ki so bili zdravljeni v študiji (118 takih, ki niso imeli nemerljive HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. tednu in v 12. tednu, in 100 takih, ki so zapustili študijo pred 20. tednom, ko je bila opravljena randomizacija).

^b 95% interval zaupanja

Stopnja trajnega virološkega odziva pri bolnikih iz skupine črncev je bila 62% (45/73). V preglednici 10 so prikazane stopnje trajnega virološkega odziva po obsegu jetrne fibroze na začetku študije.

Preglednica 10: stopnje SVR po obsegu jetrne fibroze na začetku študije: študija 111			
Podskupina	Bolniki z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu		T12/PR Vsi bolniki^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Ni fibroze, minimalna fibroza ali portalna fibroza	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Mostna fibroza	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Ciroza	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: Jemanje zdravila INCIVO 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 24 tednov;

T12/PR48: Jemanje zdravila INCIVO 12 tednov s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov

^a Vsi bolniki zajemajo 322 bolnikov z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu ter 218 drugih bolnikov, ki so bili zdravljeni v okviru študije (118 takih, ki niso imeli nemerljive HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu, in 100 takih, ki so izstopili iz študije pred 20. tednom, ko je bila opravljena randomizacija).

Učinkovitost zdravila pri predhodno zdravljenih odraslih

Študija C216 (REALIZE)

Študija C216 je bila randomizirana, dvojno slepa in s placebom nadzorovana študija faze III, pri bolnikih, ki niso dosegli trajnega virološkega odziva pri predhodnem zdravljenju s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom oziroma s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. V to študijo so vključili bolnike, ki so imeli predhodno ponovitev bolezni (bolnike z nezaznavno HCV RNK ob koncu zdravljenja pri uporabi sheme zdravljenja na osnovi pegiliranega interferona, ki pa so imeli zaznavno HCV RNK 24 tednov po spremljanju bolnikov) in bolnike, ki se predhodno niso odzvali na zdravljenje (bolnike, ki niso imeli nemerljive HCV RNK med ali ob koncu predhodnega ciklusa, ki je zajemal najmanj 12 tednov zdravljenja). Populacija bolnikov, ki se niso odzvali na predhodno zdravljenje, je zajemala 2 podskupini: bolnike, ki so se prej delno odzvali na zdravljenje (imeli so zmanjšanje vrednosti HCV RNK v 12. tednu za $\geq 2 \log_{10}$, niso pa dosegli nemerljive HCV RNK ob koncu zdravljenja s peginterferonom in ribavirinom) in tiste bolnike, ki se prej niso odzvali na zdravljenje (ti so imeli zmanjšanje vrednosti HCV RNK v 12. tednu za $< 2 \log_{10}$ pri predhodnem zdravljenju s peginterferonom in ribavirinom).

Bolnike so v razmerju 2:2:1 randomizirali (en) od treh terapevtskih skupin: sočasni začetek (T12/PR48): jemanje zdravila INCIVO od 1. dne do 12. tedna; odloženi začetek (T12(DS)/PR48): jemanje zdravila INCIVO od 5. tedna do 16. tedna; Pbo/PR48: jemanje placeba do 16. tedna. Vse terapevtske sheme so vključevale tudi 18-tedensko zdravljenje s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom.

Skupaj 662 vključenih bolnikov je imelo mediano starost 51 let (razpon: od 21 do 70 let), 70% bolnikov je bilo moškega spola, 26% je imelo indeks telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 5% je bilo črncev in 11% je bilo špankega ali latinskoameriškega rodu. 89% je imelo začetno vrednost HCV RNK $> 800.000 \text{ i.e./ml}$, 22% je imelo mostno fibrozo, 26% je imelo cirozo, 54% je imelo HCV genotip 1a in 46% je imelo HCV genotip 1b.

Stopnje trajnega virološkega odziva za skupino T12(DS)/PR so bile naslednje: 88% (124/141) za bolnike, ki so imeli predhodno ponovitev bolezni, 56% (27/48) za tiste, ki so se prej delno odzvali na zdravljenje, in 33% (25/75) za tiste, ki se prej niso odzvali na zdravljenje. V preglednici 11 so prikazane stopnje odziva za krak s priporočenim sočasnim začetkom zdravljenja (T12/PR48) in krak Pbo/PR48.

Preglednica 11: stopnje odziva: študija C216		
Izid zdravljenja	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
Trajni virološki odziv (SVR)		
Bolniki, pri katerih je prišlo predhodno do ponovitve bolezni ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Bolniki, ki so se na predhodno zdravljenje delno odzvali ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b

Bolniki, ki se na predhodno zdravljenje niso odzvali ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
Nezaznavna HCV RNK < 25 i.e./ml ob koncu zdravljenja		
Bolniki, pri katerih je prišlo predhodno do ponovitve bolezni	87% (126/145)	63% (43/68)
Bolniki, ki so se na predhodno zdravljenje delno odzvali	73% (36/49)	15% (4/27)
Bolniki, ki se na predhodno zdravljenje niso odzvali	39% (28/72)	11% (4/37)
Ponovitev bolezni		
Bolniki, pri katerih je prišlo predhodno do ponovitve bolezni	3% (4/126)	63% (27/43)
Bolniki, ki so se na predhodno zdravljenje delno odzvali	17% (6/36)	0% (0/4)
Bolniki, ki se na predhodno zdravljenje niso odzvali	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: Jemanje zdravila INCIVO 12 tednov, potem pa jemanje placeba v času 4 tednov, v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov;

Pbo/PR48: Jemanje placeba 16 tednov v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov.

^a $P < 0,001$, T12/PR za primerjavo s Pbo/PR48. Razlika v stopnji trajnega virološkega odziva (95% interval zaupanja) med skupinama T12/PR in Pbo/PR je bila 63 (51, 74) za bolnike, ki so imeli predhodno ponovitev bolezni, 46 (27, 66) za tiste, ki so se prej delno odzvali na zdravljenje, in 26 (13, 39) za tiste, ki se prej niso odzvali na zdravljenje.

Pri vseh populacijah v tej študiji (pri bolnikih, ki so imeli predhodno ponovitev bolezni, bolnikih, ki so se prej delno odzvali na zdravljenje, in bolnikih, ki se prej niso odzvali nanj), so bile stopnje trajnega virološkega odziva večje v skupini T12/PR kot v skupini Pbo/PR48 po podskupinah glede na spol, starost, raso, etnično pripadnost, indeks telesne mase, podtip genotipa HCV, začetne vrednosti HCV RNK in obseg jetrne fibroze. Preglednica 12 kaže stopnje trajnega virološkega odziva glede na obseg jetrne fibroze.

Preglednica 12: stopnje trajnega virološkega odziva glede na obseg jetrne fibroze na začetku študije: študija C216		
Obseg jetrne fibroze	T12/PR	Pbo/PR48
Bolniki, ki so imeli predhodno ponovitev bolezni		
Ni fibroze ali minimalna fibroza oziroma portalna fibroza	84% (68/81)	32% (12/38)
Mostna fibroza	86% (31/36)	13% (2/15)
Ciroza	82% (23/28)	7% (1/15)
Bolniki, ki so se prej delno odzvali na zdravljenje		
Ni fibroze ali minimalna fibroza oziroma portalna fibroza	79% (19/24)	18% (3/17)
Mostna fibroza	71% (5/7)	0 (0/5)
Ciroza	33% (6/18)	20% (1/5)
Bolniki, ki se prej niso odzvali na zdravljenje		
Ni fibroze ali minimalna fibroza oziroma portalna fibroza	31% (9/29)	6% (1/18)
Mostna fibroza	47% (8/17)	0 (0/9)
Ciroza	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: jemanje zdravila INCIVO v času 12 tednov, potem pa jemanje placeba v času 4 tednov, v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov;

Pbo/PR48: jemanje placeba v času 16 tednov, v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 48 tednov.

Preglednica 13 kaže stopnje SVR glede na odziv v 4. tednu pri bolnikih v skupini T12(DS)/PR, ki so se na predhodno zdravljenje delno odzvali ali se niso odzvali (zmanjšanje koncentracije HCV RNK za $< 1 \log_{10}$ ali $\geq 1 \log_{10}$)

Preglednica 13: stopnje SVR ob odgovoru v 4. tednu (zmanjšanje za $< 1 \log_{10}$ ali $\geq 1 \log_{10}$) v skupini T12(DS)/PR48: študija C216		
Odziv na predhodno zdravljenje	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	zmanjšanje koncentracije HCV RNK za $< 1 \log_{10}$ v 4. tednu	zmanjšanje koncentracije HCV RNK za $\geq 1 \log_{10}$ v 4. tednu
Bolniki, ki so se na predhodno zdravljenje delno odzvali	56% (10/18)	63% (17/27)
Bolniki, ki se na predhodno zdravljenje niso odzvali	15% (6/41)	54% (15/28)

^a vključuje samo podatke o bolnikih, pri katerih je na razpolago podatek o koncentraciji HCV RNK 4. tednu

Študija 106 in študija 107

Študija 106 je bila randomizirana, dvojno slepa in s placebom nadzorovana študija faze II, v katero so vključili bolnike z neuspešnim predhodnim zdravljenjem s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom oziroma peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. Med tistimi bolniki iz skupine T12/PR24, ki se jim je bolezen ponovila in so imeli nemerljive vrednosti HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu zdravljenja, je bila stopnja trajnega virološkega odziva 89% (25/28), stopnja ponovitve bolezni pa 7%.

Študija 107 je bila odprta obnovljena študija faze II uporabe telaprevirja pri bolnikih, ki so bili pred tem v kontrolni skupini (in so prejeli placebo, peginterferon alfa-2a in ribavirin) ter niso dosegli trajnega virološkega odziva v študiji druge faze. Med tistimi bolniki iz terapevtske skupine T12/PR24, ki se jim je bolezen ponovila in so imeli v 4. in 12. tednu zdravljenja nemerljive koncentracije HCV RNK (nezaznaven analit), je bila stopnja trajnega virološkega odziva 100% (24/24).

Uporaba peginterferona alfa 2a ali 2b

V odprti randomizirani študiji faze IIa (C20) pri še nezdravljenih bolnikih so proučevali dve vrsti peginterferona alfa (2a in 2b).

Vsi bolniki so 12 tednov prejeli zdravilo INCIVO v kombinaciji z običajno terapijo s peginterferonom alfa in ribavirinom. Bolnike so naključno razvrstili v eno od štirih terapevtskih skupin:

- jemanje zdravila INCIVO v odmerku 750 mg na vsakih 8 ur s peginterferonom alfa-2a v odmerku 180 µg na teden in ribavirinom v odmerku 1.000 ali 1.200 mg/dan;
- jemanje zdravila INCIVO v odmerku 750 mg na vsakih 8 ur s peginterferonom alfa-2b v odmerku 1,5 µg/kg na teden in ribavirinom v odmerku 800 ali 1.200 mg/dan;
- jemanje zdravila INCIVO v odmerku 1.125 mg na vsakih 12 ur s peginterferonom alfa-2a v odmerku 180 µg na teden in ribavirinom v odmerku 1.000 ali 1.200 mg/dan;
- jemanje zdravila INCIVO v odmerku 1.125 mg na vsakih 12 ur s peginterferonom alfa-2b v odmerku 1,5 µg/kg na teden in ribavirinom v odmerku 800 ali 1.200 mg/dan.

Peginterferon alfa-2a oz. peginterferon alfa-2b in ribavirin so uporabljali v skladu z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravila.

V 12. tednu so ti bolniki prenehali z jemanjem zdravila INCIVO in so nadaljevali z običajnim zdravljenjem. V združeni skupini, ki je prejela peginterferon alfa-2a je 73,8% (59/80) bolnikov v primerjavi z 61,7% (50/81) v združeni skupini, ki je prejela peginterferon alfa-2b, doseglo kriterije za skrajšanje zdravljenja s peginterferonom/ribavirinom na 24 tednov (nezaznavna koncentracija HCV RNK (nezaznaven analit) med tedni 4 do 20).

Preglednica 14: skupna stopnja virološkega odziva: študija C208		
	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
Izid zdravljenja		
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Virusni preboj	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Ponovitev bolezni	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: Jemanje zdravila INCIVO 12 tednov v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom v času 24 ali 48 tednov

T12/P(2b)R48: Jemanje zdravila INCIVO 12 tednov v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom v času 24 ali 48 tednov

^a 95% interval zaupanja za razliko je bil (-10,8; 12,1)

^b Skupni imenovalac je bilo število bolnikov z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) ob koncu zdravljenja

Dolgoročni podatki o učinkovitosti

Študija 112 (EXTEND)

3-letna študija za spremljanje bolnikov, ki so dosegli trajni virološki odziv s shemo zdravljenja na osnovi zdravila INCIVO, je pokazala, da je > 99% (122/123) bolnikov ohranjalo trajni virološki odziv skozi ves čas razpoložljivega obdobja spremljanja (mediana vrednost trajanja 22 mesecev).

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s sočasno okužbo s HCV/ HIV-1

Študija 110

Randomizirana, dvojno slepa in s placebom nadzorovana študija faze II pri bolnikih s kroničnim HCV genotipa 1, sočasno okuženih s HIV, ki še niso prejeli zdravljenja proti hepatitisu C. Bolniki niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja (število celic CD4 \geq 500 celic/mm³) ali so imeli stabilno, nadzorovano okužbo s HIV (< 50 kopij RNK HIV/ml, število celic CD4 \geq 300 celic/mm³) in so se zdravili z efavirenzom ali s shemo atazanavir/ritonavir v kombinaciji s dizoproksiltenofovirat fumaratom in emtricitabinom ali lamivudinom. Bolnike so randomizirali na 12 tedensko zdravljenje z zdravilom INCIVO (750 mg na 8 ur v kombinaciji s shemo atazanavir/ritonavir, dizoproksiltenofovirat fumaratom in emtricitabinom ali lamivudinom ALI 1.125 mg na 8 ur v kombinaciji z efavirenzom, dizoproksiltenofovirat fumaratom in emtricitabinom) ali s placebom. Vsi bolniki so 48 tednov prejeli peginterferon alfa-2a in ribavirin. Izmed 60 bolnikov jih je 55 prejelo fiksni odmerek 800 mg ribavirina/dan, 5 bolnikov pa je prejelo odmerek ribavirina na osnovi telesne mase. Na začetku zdravljenja so imeli v kraku T12/PR48 mostno fibrozo 3 bolniki (8%) in cirozo 2 bolnika (5%). V kraku Pbo/PR pa na začetku zdravljenja ciroze ni imel noben bolnik, mostno fibrozo pa sta imela 2 bolnika (9%).

V preglednici 15 so prikazane stopnje odziva za kraka T12/PR48 in Pbo/PR48. Stopnja odziva v kraku Pbo/PR je bila, v primerjavi z drugimi kliničnimi študijami dvojnega zdravljenja s peginterferonom (pretekle stopnje SVR < 30%), višja.

Preglednica 15: stopnje odziva: študija 110		
Izid zdravljenja	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Celokupna stopnja ^a SVR12	74% (28/38)	45% (10/22)
Bolniki na osnovni shemi z efavirenzom	69% (11/16)	50% (4/8)
Bolniki na osnovni shemi atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Bolniki, ki niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO 12 tednov skupaj s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom (48 tednov), Pbo/PR: placebo 12 tednov skupaj s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom (48 tednov)

^a HCV RNK < 25 i.e./ml v 12 - tedenskem nadaljevanju zdravljenja

Študija HPC3008

Odrpna študija, faze 3b pri bolnikih s kroničnim HCV genotipa 1, sočasno okuženih s HIV, ki še niso prejeli zdravljenja proti hepatitisu C ali s predhodnim zdravljenjem s peginterferonom alfa (2a ali 2b) in ribavirinom (vključno z bolniki s ponovitvijo bolezni, z delnim odzivom ali bolniki, ki se na

predhodno zdravljenje niso odzvali). Bolniki so morali imeti na presejalnem pregledu < 50 kopij RNK HIV-1/ml, število celic CD4 \geq 300 celic/mm³. Bolniki so prejeli 750 mg zdravila INCIVO na 8 ur, bolniki na osnovni shemi z efavirenzom pa so prejeli 1.125 mg zdravila INCIVO na 8 ur. Nezdravljeni bolniki ali bolniki brez ciroze, pri katerih se je bolezen ponovila in so dosegli hiter virološki odziv (eRVR- extended rapid virologic response), so prejeli 12-tedensko zdravljenje z zdravilom INCIVO, skupaj s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom, sledilo mu je 12-tedensko zdravljenje s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom (skupno trajanje zdravljenja 24 tednov). Nezdravljeni bolniki in bolniki brez ciroze, pri katerih se je bolezen ponovila in, ki niso dosegli eRVR, bolniki s predhodno delnim odzivom in bolniki, ki se na zdravljenje niso odzvali ter vsi bolniki s cirozo, so prejeli 12-tedensko zdravljenje z zdravilom INCIVO, skupaj s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom, sledilo mu je 36-tedensko zdravljenje s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom (skupno trajanje zdravljenja 48 tednov). Vsi bolniki so prejeli fiksni, 800 mg odmerek ribavirina na dan. Protiretrovirusni režim zdravljenja je vključeval efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirin ali darunavir/ritonavir v kombinaciji z tenofovirjem ali abakavirjem, skupaj z lamivudinom ali emtricitabinom.

Primarni cilj študije je bilo s SVR12 oceniti protiretrovirusno učinkovitost zdravil INCIVO, peginterferona alfa-2a in ribavirina pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1.

Vključenih je bilo 162 bolnikov, mediana vrednost starosti je bila 46 let (razpon od 20 do 67), od tega je bilo 78,4% moških, 6,8% je imelo indeks telesne mase \geq 30 kg/m², 4,3% je bilo črncev, 1,9% azijscev, 87,0% je imelo začetno koncentracijo HCV RNK \geq 800.000 i.u./ml, 17,3% je imelo mostno fibrozo, 13,0% je imelo cirozo, 65,6% je imelo HCV genotipa 1a, 33,8% je imelo HCV genotipa 1b, 39,5% (n = 64) jih še ni prejelo zdravil proti HCV, pri 17,9% (n = 29) se je bolezen ponovila, 11,1% (n = 18) se je le delno odzvalo na zdravljenje in 31,5% (n = 51) bolnikov se prej na zdravljenje ni odzvalo. Mediana (razpon) števila celic CD4 na začetku zdravljenja je bila 651 (277 do 1.551 celic/mm³).

V preglednic 16 so prikazane stopnje odziva pri nezdravljenih in zdravljenih bolnikih po podskupinah (nezdravljeni bolniki, bolniki s ponovitvijo bolezni in bolniki, ki se na zdravljenje niso odzvali).

Preglednica 16: Izidi zdravljenja pri odraslih bolnikih s HCV genotipa 1, sočasno okuženih s HIV-1 v študiji HPC3008			
Izid zdravljenja	Nezdravljeni bolniki N = 64 % (n/N)	Zdravljeni bolniki po podskupinah	
		Bolniki s ponovitvijo bolezni N = 29 % (n/N)	Bolniki, ki se na zdravljenje niso odzvali^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
nezaznavna HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR pri bolnikih z nezaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR pri bolnikih z zaznavno HCV RNK (nezaznaven analit) v 4. in 12. tednu	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Stopnje SVR pri bolnikih s cirozo ali brez ciroze			
bolniki s cirozo	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
bolniki brez ciroze	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Izidi pri bolnikih brez SVR12			
virološki neuspeh med zdravljenjem ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)

ponovitev bolezni ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
ostalo ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Bolniki, ki se na predhodno zdravljenje niso odzvali (delni odziv, brez odziva).

^b Virološki neuspeh med zdravljenjem je bil določen s kriterijem za prekinitve zdravljenja in/ali za virusni preboj.

^c Ponovitev bolezni je bila določena kot koncentracija HCV RNK ≥ 25 i.e./ml med spremljanjem, po koncentraciji HCV RNK pod 25 i.e./ml ob načrtovanem zaključku zdravljenja, brez doseženega SVR12.

^d Ostalo vključuje preiskovance z zaznavno HCV RNK ob načrtovanem koncu zdravljenja, ki pa niso imeli virusnega preboja, in bolnike, pri katerih manjka ocena HCV RNK pri načrtovanem spremljanju.

Bolniki s presajenimi jetri

HPC3006 je bila odprta študija faze IIIb pri še nezdravljenih in že zdravljenih kroničnih s HCV-1 okuženih bolnikih, ki so jim prvič presadili jetra in so prejeli stabilen odmerek imunosupresiva (takrolimus ali ciklosporin A). Noben izmed bolnikov ni imel ciroze presajenih jeter. Bolniki so prejeli zdravilo INCIVO v odmerku 750 mg vsakih 8 ur. Vsi bolniki so pričeli z odmerkom 600 mg ribavirina/dan in 180 µg peginterferona alfa-2a/teden. Vsi bolniki so 12 tednov prejeli zdravilo INCIVO v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom, čemur je sledilo 36 tednov zdravljenja s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom (celotno zdravljenje je trajalo 48 tednov).

Primarni cilj te študije je bil s pomočjo SVR12 oceniti protivirusno učinkovitost zdravila INCIVO, peginterferona alfa 2a in ribavirina pri s HCV-1 okuženih bolnikih.

Vključenih je bilo 74 bolnikov, mediana starost je bila 56 let (razpon: 43-68 let); 91,9% je bilo moških; 24,3% je imelo indeks telesne mase ≥ 30 kg/m²; 1,4% je bilo črncev; 95,9% je imelo začetne koncentracije HCV RNK ≥ 800.000 i.e./ml; 10,8% je imelo mostjo fibrozo; nihče ni imel ciroze; 38,9% je imelo HCV genotip 1a; 58,3% je imelo HCV genotip 1b; 2,8% je imelo HCV genotip 1d; 21,6% je imelo IL28B genotip CC; 54,1% je imelo IL28B genotip CT; 24,3% je imelo IL28B genotip TT; 28,4% (n = 21) še ni prejelo zdravil proti HCV; 71,6% (n = 53) se je že zdravilo proti HCV [pri 14,9% (n = 11) se je bolezen po predhodnjem zdravljenju ponovila; pri 40,5% (n = 30) ni bilo odziva na predhodnje zdravljenje; pri 16,2% (n = 12) odziva niso mogli opredeliti]; mediani čas od presaditve jeter je bil 2,5 let (razpon: 0,6-9,5 let); 67,6% (n = 50) je prejelo takrolimus; 32,4% (n = 24) je prejelo ciklosporin A.

V preglednici 17 so prikazane celokupne stopnje odziva v skupini še nezdravljenih in skupini že zdravljenih kroničnih s HCV genotipa 1 okuženih bolnikov s presajenimi jetri in stopnje odziva v podskupinah (bolniki, ki so prejeli takrolimus oziroma ciklosporin A).

Preglednica 17: Izid zdravljenja pri z HCV genotipa 1 okuženih bolnikov s presajenimi jetri (študija HPC3006)			
Izid zdravljenja	Bolniki, ki so prejeli takrolimus N = 50 % (n/N)	Bolniki, ki so prejeli ciklosporin A N = 24 % (n/N)	Vsi bolniki N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Izidi pri bolnikih, ki niso dosegli SVR12			
Vsi bolniki			
virološki neuspeh med zdravljenjem ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
ponovitev bolezni ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
ostalo ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

- ^a Virološki neuspeh med zdravljenjem je bil določen s kriterijem za prekinitve zdravljenja ali za virusni preboj. Opomba: v analizi zdravljenja so upoštevani dejanski kriteriji za prekinitve zdravljenja (kriteriji na osnovi bolezni in podatkov o izpostavljenosti) in ne kriterijev določenih na osnovi podatkov o koncentraciji HCV RNK.
- ^b Ponovitev bolezni je bila določena kot zaznavna koncentracija HCV med spremljanjem, po koncentraciji HCV RNK < 25 i.e./ml ob načrtovanem zaključku zdravljenja okužbe s HCV, brez doseženega SVR12. Imenovalec je število bolnikov s HCV RNK < 25 i.e./ml ali pri katerih ni podatka o koncentraciji HCV RNK ob načrtovanem zaključku zdravljenja in, ki so imeli koncentracijo HCV RNK < 25 i.e./ml v obdobju spremljanja po zaključku zdravljenja.
- ^c Ostalo vključuje preiskovance z zaznavno HCV RNK ob načrtovanem koncu zdravljenja, ki pa niso imeli virusnega preboja, in bolnike, pri katerih manjka ocena HCV RNK pri načrtovanem spremljanju.

Klinične študije za proučevanje intervala QT

V dveh dvojno slepih, randomiziranih in s placebom ter aktivno učinkovino nadzorovanih študijah, ki sta bili opravljene za ovrednotenje vpliva zdravila na interval QT, monoterapija s telaprevirjem v odmerku 750 mg na vsakih 8 ur ni bila povezana s klinično pomembnimi učinki na interval QTcF. V eni od teh študij so ovrednotili shemo odmerjanja telaprevirja 1.875 mg na vsakih 8 ur in je na večje srednje povečanje vrednosti QTcF, korigirano glede na placebo, znašalo 8,0 msek (90% IZ: 5,1-10,9). Plazemske koncentracije pri odmerku telaprevirja 1.875 mg na vsakih 8 ur, ki je bil uporabljen v tem preskušanju, so bile podobne kot pri tistih, ki so jih opazili v študijah pri s HCV okuženih bolnikih, ki so prejeli telaprevir v odmerku 750 mg na vsakih 8 ur, v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih niso opravili nobenih kliničnih študij.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom INCIVO za eno ali več podskupin pediatrične populacije s kronično okužbo z virusom hepatitisa C. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti telaprevirja so bile ovrednotene pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih s kronično okužbo s HCV. Telaprevir lahko bolniki jemljejo peroralno s hrano v obliki 375 mg tablet, in sicer 1.125 mg dvakrat na dan 12 tednov, v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Telaprevir lahko bolniki jemljejo tudi peroralno s hrano v obliki 375 mg tablet, in sicer 750 mg na osem ur 12 tednov, v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Stopnja izpostavljenosti bolnika telaprevirju je večja med sočasnim jemanjem peginterferona alfa in ribavirina kot pa po jemanju samega telaprevirja.

Stopnja izpostavljenosti telaprevirju pri njegovi sočasni uporabi s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom je podobna kot pri njegovi sočasni uporabi s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom.

Absorpcija

Telaprevir je peroralno uporaben in se najverjetneje absorbira v tankem črevesu, saj ni nobenih znakov njegove absorpcije v debelem črevesu. Največje plazemske koncentracije po zaužitju enkratnega odmerka telaprevirja so običajno dosežene po 4 do 5 urah. Študije *in vitro*, ki so bile opravljene s človeškimi celicami Caco-2, pa so tudi pokazale, da je telaprevir substrat P-glikoproteina (P-gp).

Ne glede na to, ali je bil dnevni odmerek 2.250 mg zaužit kot 750 mg na osem ur ali kot 1.125 mg dvakrat na dan, je bila celokupna izpostavljenost telaprevirju podobna. Na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela izpostavljenosti telaprevirju v stanju dinamičnega ravnovesja je bila geometrična sredina razmerja najmanjših kvadratov (90% IZ) 1.125 mg dvakrat na dan v primerjavi s 750 mg na osem ur 1,08 (1,02; 1,13) za $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) za $C_{skozi,ss}$ in 1,18 (1,12; 1,24) for $C_{max,ss}$.

Izpostavljenost telaprevirju se je povečala za 20%, ko so ga bolniki zaužili po mastnem in kaloričnem obroku (56 g maščob, 928 kcal) v primerjavi z zaužitjem zdravila po običajnem obroku z normalnim številom kalorij (21 g maščob, 533 kcal). V primerjavi z zaužitjem zdravila po običajnem obroku z normalnim številom kalorij pa se je stopnja izpostavljenosti telaprevirju (AUC) zmanjšala za 73%, če

so ga bolniki zaužili na prazen želodec, za 26%, če so ga zaužili po nizkokaloričnem in obroku z veliko beljakovin (9 g maščob, 260 kcal), in za 39%, če so ga zaužili po nizkokaloričnem, malo mastnem obroku (3,6 g maščob, 249 kcal), zato je treba telaprevir jemati s hrano.

Porazdelitev

Telaprevir je približno 59% do 76% vezan na plazemske beljakovine, veže pa se predvsem na alfa-1 kisli glikoprotein in na albumin.

Po peroralni uporabi je znašal njegov ocenjeni značilni navidezni porazdelitveni volumen (V_d) 252 l, variabilnost med posamezniki pa je bila 72,2%.

Biotransformacija

Telaprevir se obsežno presnovi v jetrih s hidrolizo, oksidacijo in redukcijo. V blatu, plazmi in seču so odkrili več presnovkov. Po večkratnih peroralnih odmerkih so ugotovili, da sta glavna presnovka telaprevirja njegov R-diaстереoizomer (ki je 30-krat manj aktiven), pirazinoična kislina in presnovek, ki je reducirana na α -ketoamidni vezi telaprevirja (in ni aktiven).

Izoencim CYP3A4 je delno odgovoren za presnovo telaprevirja. V presnovo so lahko vključeni tudi drugi encimi, kot so aldo-ketoreduktaze in drugi proteolitični encimi. Študije z uporabo rekombinantnih človeških supersomov CYP so pokazale, da je telaprevir zaviralac CYP3A4, v človeških jetrnih mikrosomih pa so opazili od časa in od koncentracije odvisno zavoro CYP3A4 s telaprevirjem, medtem ko *in vitro* niso opazili zavore izoencimov CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP2E1, povezane s telaprevirjem. *In vitro* niso opazili pomembne, s telaprevirjem povzročene, indukcije izoencimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, in CYP3A. Na osnovi rezultatov študij medsebojnega delovanja z drugimi učinkovinami (npr. escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), ne moremo izključiti indukcije presnovnih encimov s telaprevirjem.

In vitro študije so pokazale, da telaprevir ni zaviralac encimov UGT1A9 in UGT2B7. *In vitro* študije z rekombinantnim UGT1A3 kažejo na možnost, da telaprevir zavira ta encim. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan, saj sočasno dajanje telaprevirja in enega odmerka buprenorfina (delni substrat UGT1A3) zdravim prostovoljcem ni povzročil povečanja izpostavljenosti buprenorfinu. V *in vitro* pogojih telaprevir ni pomembno zaviralac alkoholdehidrogenaz. Vendar niso preskušali dovolj velikih koncentracij, da bi lahko izključili zaviranje v črevesju.

V *in vitro* študijah na humanih hepatocitih so opazili s telaprevirjem in VRT-127394 povzročeno supresijo encimov citokroma, ki je bila regulirana preko jedrnih receptorjev CAR, PXR in Ah. Klinične študije medsebojnega delovanja s substrati CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 ter UGT1A1, UGT2B7 in UGT1A3 pa niso pokazale klinično pomembnega učinka *in vitro* opažene supresije. Morebitni klinični vpliv na druge encime in prenašalce (npr. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP), ki jih regulirajo isti jedrni receptorji, ni znan.

Prenašalci

In vitro študije so pokazale, da telaprevir zavira prenašalca OATP1B1 in OATP2B1.

In vitro študije niso pokazale pomembnega zaviranja organskega kationskega prenašalca OCT2 (OCT - organic cation transporter) s telaprevirjem.

In vitro je telaprevir šibek zaviralac prenašalcev MATE-1 (IC_{50} 28,3 μ mol/l) in MATE2-K (IC_{50} 32,5 μ mol/l). Klinični pomen teh izsledkov trenutno ni znan.

Izločanje

Po jemanju enkratnega peroralnega 750 mg odmerka s C^{14} označenega telaprevirja pri zdravih bolnikih so v blatu, seču in izdihanem zraku izmerili 90% skupne radioaktivnosti v času 96 ur po zaužitju odmerka. Mediane vrednosti izmerjenega radioaktivnega odmerka so bile približno 82% v blatu, 9% v izdihanem zraku in 1% v seču. Prispevek nespremenjenega, s C^{14} označenega telaprevirja

k skupni količini radioaktivnosti, izmerjene v blatu, je znašal 31,8%, za VRT-127394 pa je znašal 18,7%.

Po peroralni uporabi je bila ocenjena vrednost navideznega skupnega očistka (Cl/F) 32,4 l/h z 27,2% stopnjo variabilnosti med posamezniki. Srednja vrednost razpolovne dobe izločanja po peroralnem jemanju enkratnega 750 mg odmerka telaprevirja se je značilno gibala med približno 4,0 in 4,7 ure. V stanju dinamičnega ravnovesja je učinkoviti razpolovni čas približno 9-11 ur.

Linearnost/nelinearnost

Stopnja izpostavljenosti (AUC) telaprevirju po jemanju enkratnega odmerka od 375 do 1.875 mg s hrano je naraščala nekoliko več kot premosorazmerno odmerku, morda zaradi nasičenja presnovnih poti ali izločevalnih prenašalcev.

Zvečanje odmerka v študiji uporabe večkratnih odmerkov s 750 mg na 8 ur na 1.875 mg na 8 ur je vodilo do zvečanja izpostavljenosti telaprevirju, ki je bilo za približno 40% manjše od premosorazmernega.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Podatki za pediatrično populacijo niso na voljo.

Ledvična okvara

Farmakokinetiko telaprevirja so ocenili po zaužitju enkratnega 750 mg odmerka pri zdravih HCV negativnih preiskovancih s hudo ledvično okvaro ($CrCl < 30$ ml/min). Srednja vrednost C_{max} za telaprevir je bila za 10% večja in srednja vrednost AUC za 21% večja kot pri zdravih preiskovancih (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Telaprevir se presnavlja predvsem v jetih. Izpostavljenost telaprevirju v stanju dinamičnega ravnovesja pri preiskovancih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu, ocena 5-6) je bila za 15% manjša kot pri zdravih preiskovancih, izpostavljenost telaprevirju v stanju dinamičnega ravnovesja pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu, ocena 7-9) pa je bila za 46% manjša kot pri zdravih preiskovancih. Učinek na koncentracije nevezanega telaprevirja ni znan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spol

Vpliv spola preiskovanca na farmakokinetiko telaprevirja so ovrednotili s pomočjo podatkov populacijske farmakokinetike iz študij zdravila INCIVO faze II in III. Pomembnega učinka spola na farmakokinetiko niso ugotovili.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike zdravila INCIVO pri preiskovancih, okuženih s HCV, je pokazala podobno izpostavljenost telaprevirju pri črncih/afroameričanih in belcih.

Starostniki

Na voljo je le malo farmakokinetičnih podatkov o uporabi zdravila INCIVO pri bolnikih s HCV, starih ≥ 65 let. Podatkov o uporabi zdravila INCIVO pri bolnikih starih > 70 let ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost in/ali farmakologija pri živalih

Pri podganah in psih je bila uporaba telaprevirja povezana z reverzibilnim zmanjšanjem parametrov rdečih krvničk, ki ga je spremljal regenerativni odziv. Pri podganah in pri psih so v večini študij opazili povečanje koncentracij AST/ALT, pri čemer se koncentracije ALT pri podganah po odtegnitvi zdravila niso normalizirale. Histopatološke ugotovitve so bile pri študijah na podganah in psih podobne, pri čemer se vse spremembe po odtegnitvi zdravila niso normalizirale. Pri podganah (pri psih pa ne) je telaprevir povzročil degenerativne spremembe v modih, ki so bile reverzibilne in niso

vplivale na plodnost. Na splošno so bile izpostavljenosti v farmakoloških in toksikoloških študijah na živalih majhne glede na izpostavljenosti pri ljudeh.

Kancerogeneza in mutageneza

Kancerogenosti telaprevirja niso testirali. Tako telaprevir kot tudi njegov glavni presnovek v običajni skupini testov mutagenosti (ob presnovni aktivaciji ali brez nje) nista povzročila poškodb DNA.

Plodnost

Telaprevir ni vplival na plodnost pri podganah.

Embrio-fetalni razvoj

Telaprevir pri podganah in pri miših prehaja skozi placento, pri čemer je razmerje izpostavljenosti plod: mati 19-50%. Pri podganah in miših telaprevir ni imel teratogenih učinkov. V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so opazili povečano število mrtvih zarodkov. Odmerki pri živalih niso dosegali meje izpostavljenosti v primerjavi z ljudmi.

Izločanje v mleko

Pri podganah v fazi laktacije so bile koncentracije telaprevirja in njegovega glavnega presnovka v mleku višje od koncentracij v plazmi. Mladiči podgan, ki so bili telaprevirju izpostavljeni v maternici, so imeli normalno porodno maso. Če pa so jih hranili z mlekom samic, ki so prejeemale telaprevir, je bilo pridobivanje telesne mase mladičev počasnejše kot je normalno (verjetno zaradi neprijetnega okusa mleka). Po prenehanju dojenja se je telesna masa mladičev vrnila na normalno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza acetat sukcinat
brezvodni kalcijev hidrofosfat
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
natrijev lavrilsulfat
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga tablete

polivinilalkohol
makrogol
smukec
titanov dioksid (E 71)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nevedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni plastenki. Plastenka naj bo dobro zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago. Sušilnega sredstva ne smete vzeti iz plastenke.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE), z 42 filmsko obloženimi tabletami in z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko z indukcijsko tesnilno folijo. V plastenko je dodano sušilno sredstvo (1 ali 2 vrečki).

Zdravilo INCIVO je na voljo v škatli z 1 plastenko (vsebuje 42 filmsko obloženih tablet) ali v škatli s 4 plastenkami (skupaj 168 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/720/001 4 plastenke
EU/1/11/720/002 1 plastenka

9. DATUM PRIDOBITVE/PODAJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROSČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo za obliko in vsebino izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce pred dajanjem zdravila na trg dogovoril s pristojnim nacionalnim organom države članice.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil, da bodo zdravniki, ki bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo INCIVO prejeli izobraževalno gradivo, ki bo vsebovalo:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Navodilo za uporabo za bolnike
- Navodilo za uporabo za zdravnike

Navodilo za uporabo za zdravnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- podatke o varnosti iz študij faze II in III o izpuščaju in hudih kožnih reakcijah
- pojavnost izpuščaja in hudih kožnih reakcij

- merila za oceno in zdravljenje izpuščaja in hudih kožnih reakcij, še posebno kriterije za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja s telaprevirjem in drugimi zdravili
- slike izpuščajev različnih stopenj

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (1 platenka)

1. IME ZDRAVILA

INCIVO 375 mg filmsko obložene tablete
telaprevir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 375 mg telaprevirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij.
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

42 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni platenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/720/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

incivo 375 mg

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI (1 platenka)

1. IME ZDRAVILA

INCIVO 375 mg filmsko obložene tablete
telaprevir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 375 mg telaprevirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

42 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne odstranite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni platenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/720/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (4 platenke)

1. IME ZDRAVILA

INCIVO 375 mg filmsko obložene tablete
telaprevir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 375 mg telaprevirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij.
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

168 filmsko obloženih tablet (4 platenke, ena platenka vsebuje 42 filmsko obloženih tablet)
Plastenk se ne sme izdajati posamezno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni platenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/720/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

incivo 375 mg

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI (4 plastenke)

1. IME ZDRAVILA

INCIVO 375 mg filmsko obložene tablete
telaprevir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 375 mg telaprevirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

42 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne odstranite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki. Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/720/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

INCIVO 375 mg filmsko obložene tablete telaprevir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo INCIVO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INCIVO
3. Kako jemati zdravilo INCIVO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INCIVO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo INCIVO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo INCIVO deluje proti okužbi z virusom hepatitisa C in se v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom uporablja za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C pri odraslih (starih 18–65 let). Zdravilo INCIVO vsebuje snov telaprevir in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'zaviralci NS3-4A proteaz'. Zaviralci NS3-4A proteaze zmanjšajo količino virusa hepatitisa C v telesu. Za zagotavljanje učinkovitega zdravljenja, zdravila INCIVO ne smete jemati samega, vedno ga je treba jemati skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom. Zdravilo INCIVO se uporablja pri bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa C, ki še niso bili zdravljeni ali pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z interferonom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INCIVO

Ne jemljite zdravila INCIVO, če ste alergični na telaprevir ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedena v poglavju 6).

Zdravilo INCIVO morate uporabljati skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom, zato glejte tudi seznam kontraindikacij (npr. preprečevanje nosečnosti) v navodilih za uporabo teh dveh zdravil. Če ste negotovi glede katerekoli kontraindikacije, omenjene v teh navodilih, se posvetujte z zdravnikom.

Ne jemljite zdravila INCIVO skupaj z naslednjimi zdravili, ker lahko povečajo tveganje za pojav hudih neželenih učinkov in/ali vplivajo na delovanje zdravila INCIVO ali drugih zdravil:

Zdravilo (ime zdravilne učinkovine)	Namen zdravila:
alfuzosin	za zdravljenje simptomov povečane prostate (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa 1)
amiodaron, bepridil, kinidin, drugi antiaritmiki razreda Ia ali III	za zdravljenje določenih srčnih bolezni, na primer motenj srčnega ritma (antiaritmiki)

astemizol, terfenadin	za zdravljenje simptomov alergije (antihistaminiki)
rifampicin	za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza (zdravila proti mikobakterijam)
dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	za zdravljenje migrene in glavobola (alkaloidi ergot)
cisaprid	za zdravljenje nekaterih želodčnih bolezni (zdravila za urejanje gibljivosti prebavil)
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	zeliščni pripravek za lajšanje tesnobe
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	za zniževanje koncentracije holesterola (zaviralci HMG CoA reduktaze)
pimozid	za zdravljenje psihiatričnih bolezni (nevroleptiki)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil ali tadalafil se ne sme uporabljati za zdravljenje srčne in pljučne bolezni, imenovane pljučna arterijska hipertenzija, lahko pa se uporabljata za druge namene. Glejte poglavje 'Druga zdravila in zdravilo INCIVO'.
kvetiapin	za zdravljenje shizofrenije, bipolarnе motnje in velike depresije
midazolam (zaužit skozi usta), triazolam (zaužit skozi usta)	za lažje spanje in/ali za lajšanje tesnobe (sedativi/hipnotiki)
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	za zdravljenje epileptičnih napadov (antikonvulzivi)

Če jemljete katerokoli izmed naštetih zdravil, prosite zdravnika, da vam ga zamenja z drugim.

Opozorila in previdnosti ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila INCIVO se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo INCIVO je treba jemati v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, zato je pomembno, da si preberete tudi navodila za uporabo teh dveh zdravil. Če imate kakršnakoli vprašanja o vaših zdravilih, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Preveriti morate naslednje pogoje in povedati zdravniku, ki zdravi okužbo z virusom hepatitisa C (HCV), če katera od njih velja za vas.

- **Kožni izpuščaji**
Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo INCIVO, se lahko pojavi kožni izpuščaj. Ob izpuščaju je lahko prisotno tudi srbenje. Običajno je ta izpuščaj blag ali zmeren, lahko pa je ali postane tudi hud in/ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj ali se obstoječi izpuščaj **poslabša, se nemudoma obrnite na svojega zdravnika**. Če zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom INCIVO, ga ne smete več jemati. **Natančno preberite podatke o izpuščajih v poglavju 4. Možni neželeni učinki.**

Anemija (zmanjšanje števila rdečih krvničk)

Povejte svojemu zdravniku, če občutite utrujenost, šibkost, zasoplost, vrtoglavico in/ali občutek razbijanja srca. To so lahko simptomi anemije.

- **Srčne bolezni**
Povejte svojemu zdravniku, če imate srčno popuščanje, nereden srčni utrip, počasen srčni utrip, motnjo, ki se kaže na elektrokardiogramu (EKG) in se imenuje "sindrom dolgega intervala QT" ali imate v družini srčno bolezen, imenovano "kongenitalni sindrom QT". Med zdravljenjem z zdravilom INCIVO, bo zdravnik morda zahteval dodatno spremljanje.

- **Jetrne bolezni**
Povejte zdravniku, če ste imeli kdaj kakšne druge težave z jetri, kot je jetrna odpoved. Med njihove znake lahko sodijo porumenelost kože ali oči (zlatenica), otekanje trebuha (ascites) ali nog zaradi kopičenja tekočin in krvavitev iz oteklih ven (varic) požiralnika. Zdravnik bo lahko tudi ocenil jetrno bolezen, preden se bo odločil, ali smete jemati zdravilo INCIVO.
- **Okužbe**
Povejte svojemu zdravniku, če imate okužbo z virusom hepatitisa B, da se bo lahko odločil ali je zdravilo INCIVO primerno za vas.
- **Presaditev organov**
Povejte zdravniku, če so vam ali vam bodo presadili jetra, ker v tem primeru zdravilo INCIVO za vas morda ne bo primerno.

Preiskave krvi

Pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem bo zdravnik naročil preiskave krvi s katerimi bo:

- spremljal, koliko virusa je v vaši krvi in ugotovil, ali ste okuženi s tipom virusa (genotipom 1), ki ga lahko zdravimo z zdravilom INCIVO. Na osnovi izvidov teh preiskav se bo zdravnik lahko odločil o načinu vašega zdravljenja. Zdravnik bo spremljal tudi vaš zgodnji odziv na zdravljenje in koliko virusa je v vaši krvi. Če bo ugotovil, da zdravljenje nima učinka, ga bo lahko prekinil. Če zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom INCIVO, ga ne smete ponovno začeti jemati.
- preveril, ali ste anemični (imate zmanjšano število rdečih krvničk).
- preveril spremembe nekaterih vrednosti vaših krvnih celic in biokemičnih lastnosti krvi. Vse to bo izvedel iz izvidov preiskav krvi in vam pojasnil. Primeri so: število nekaterih krvnih celic, koncentracije ščitničnih (žleza v vratu, ki uravnava presnovo) hormonov, preiskave delovanja jeter in ledvic.

Zdravilo INCIVO je bilo doslej uporabljeno le pri omejenem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se o uporabi zdravila INCIVO pogovorite s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo INCIVO ni namenjeno uporabi pri otrocih ali mladostnikih, ker ni bilo zadostno preučeno pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo INCIVO

Zdravilo INCIVO lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila INCIVO. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Zdravilo (ime zdravilne učinkovine)	Namen zdravila:
flelaid, propafenon	za zdravljenje določenih srčnih bolezni, na primer motenj srčnega ritma (antiaritmiki)
alfentanil, fentanil	za zdravljenje bolečine (analgetiki) ali za uvod v anestezijo med kirurškimi posegi
digoksin, intravenski lidokain	za zdravljenje določenih srčnih bolezni, na primer motenj srčnega ritma (antiaritmiki)
klaritromicin, eritromicin, telitromicin, troleandomicin	za zdravljenje okužb (antibiotiki)
varfarin, dabigatran	za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (antikoagulantni)
escitalopram, trazodon	za zdravljenje motenj razpoloženja (antidepresivi)

metformin	za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II (antidiabetiki)
domperidon	za zdravljenje bruhanja in slabosti (antiemetiki)
itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	antimikotiki (za zdravljenje glivičnih okužb)
kolhicin	za zdravljenje vnetnega artritisa (zdravila proti protinu)
rifabutin	za zdravljenje okužb (zdravila proti mikobakterijam)
alprazolam, midazolam dan z injekcijo	za lažje spanje in/ali za lajšanje tesnobe (benzodiazepini)
zolpidem	za lažje spanje in/ali za lajšanje tesnobe (nebenzodiazepinski sedativi)
amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	za znižanje krvnega tlaka (zaviralci kalcijevih kanalčkov)
maravirok	za zdravljenje okužbe s HIV (antagonist CCR5)
budezonid, flutikazon, ki ga vdihnete skozi usta ali nos, deksametazon, ki ga zaužijete skozi usta ali ga prejimate z injekcijo	za zdravljenje astme ali za zdravljenje vnetnih ali avtoimunskih bolezni (kortikosteroidi)
bosentan	za zdravljenje srčne in pljučne bolezni, imenovane pljučna arterijska hipertenzija (antagonist endokrinih receptorjev)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	za zdravljenje okužbe s HIV (zaviralci proteaze HIV)
abakavir, efavirenz, dizoproksiltenofovirat fumaratom, zidovudin	za zdravljenje okužbe s HIV (zaviralci reverzne transkriptaze)
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	za zniževanje koncentracije holesterola (zaviralci reduktaze HMG CoA)
vsi hormonski kontraceptivi	hormonski kontraceptivi
estrogenska zdravila	hormonska nadomestna terapija
ciklosporin, sirolimus, takrolimus	za zaviranje imunskega sistema (imunosupresivi), zdravila, ki se uporabljajo pri nekaterih revmatskih boleznih ali v izogib težav pri presaditvi organov
salmeterol	za lažje dihanje (inhalacijski agonisti adrenergičnih receptorjev beta)
repaglinid	za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II (zdravilo za zniževanje koncentracije sladkorja v krvi)
metadon	za zdravljenje odvisnosti od opioidov
sildenafil, tadalafil, vardenafil	za zdravljenje motenj erekcije ali srčne in pljučne bolezni, imenovane pljučna arterijska hipertenzija (zaviralci PDE-5)

Zdravilo INCIVO skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo INCIVO morate vedno jemati skupaj s hrano. To je pomembno, da dosežete primerne koncentracije zdravila v vašem telesu.

Nosečnost in dojenje

Če ste **noseči**, ne smete jemati zdravila INCIVO. Zdravilo INCIVO je treba uporabljati skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom. Ribavirin bi lahko povzročil okvare pri vašem nerojenem otroku. Zato je nujno, da uvedete vse previdnostne ukrepe, da med tem zdravljenjem ne zanosite.

Če zanosite (oziroma če zanosi vaša partnerka) med zdravljenjem z zdravilom INCIVO ali v mesecih, ki sledijo temu zdravljenju, se nemudoma obrnite na svojega zdravnika (glejte poglavje Preprečevanje nosečnosti v nadaljevanju).

Če **dojite**, morate prenehati z dojenjem, preden začnete jemati zdravilo INCIVO. Ni znano, ali se telaprevir, učinkovina v zdravilu INCIVO, nahaja v materinem mleku.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Preprečevanje nosečnosti

Zdravilo INCIVO je treba uporabljati v kombinaciji z ribavirinom in ribavirin lahko škoduje nerojenemu otroku, zato morajo bolnice in bolniki upoštevati **posebne ukrepe** za preprečevanje nosečnosti. Vsaka kontracepcijska metoda lahko odpove in zato morata tako vi, kot tudi vaš partner/partnerica **med in po zdravljenju z zdravilom INCIVO** uporabljati vsaj dve učinkoviti kontracepcijski metodi. Za navodila o preprečevanju nosečnosti po koncu zdravljenja z zdravilom INCIVO glejte navodilo za uporabo ribavirina.

Bolnice v rodni dobi in njihovi partnerji

Hormonska kontracepcija (na primer tabletki) med zdravljenjem z zdravilom INCIVO ni zanesljiva. Zato morate vi in vaš partner med in še dva meseca po koncu zdravljenja z zdravilom INCIVO uporabljati dve drugi kontracepcijski metodi.

Za dodatne podatke preberite navodili za uporabo peginterferona alfa in ribavirina.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih bolnikih se med zdravljenjem z zdravilom INCIVO lahko pojavi omedlevica ali motnje vida. Med jemanjem zdravila INCIVO ne vozite in ne upravljajte s stroji, če čutite, da boste omedleli ali imate težave z vidom.

Za dodatne podatke glejte navodili za uporabo peginterferona alfa in ribavirina.

Zdravilo INCIVO vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje 2,3 mg natrija na tableto. To morajo upoštevati bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Zdravniku povejte, če morate paziti na vnos soli ali ste na dieti z nadzorovano količino natrija.

3. Kako jemati zdravilo INCIVO

Pri jemanju tega zdravila INCIVO natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Navodila za pravilno uporabo

Zdravnik vam bo predpisal režim jemanja zdravila, ki je primeren za vas.

Priporočeni režim jemanja je:

- **3 tablete zdravila INCIVO dvakrat na dan (zjutraj in zvečer) s hrano.** Celokupni odmerek je 6 tablet na dan.
ali
- **2 tableti zdravila INCIVO na vsakih 8 ur s hrano.** Celokupni odmerek je 6 tablet na dan.

Če imate okužbo z virusom hepatitisa C in virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku in jemljete efavirenz, je priporočljivi odmerek zdravila INCIVO **3 tablete na vsakih 8 ur, s hrano.**

Zdravilo INCIVO morate vedno jemati s hrano. To je pomembno, da dosežete primerne koncentracije zdravila v vašem telesu. Odmerka zdravila INCIVO ne smete zmanjšati. Tablete pogoltnite cele. Tablet ne smete žvečiti, razlomiti ali raztopiti. Zdravniku morate povedati, če težko pogoltnete celo tableto.

Ker je treba zdravilo INCIVO vedno uporabljati skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom preberite tudi navodila za odmerjanje teh dveh zdravil. Če potrebujete pomoč, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo INCIVO jemljite s peginterferonom alfa in ribavirinom 12 tednov. Celotno zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom traja od 24 do 48 tednov, kar je odvisno od odziva na zdravljenje in ali ste se že prej zdravili. V 4. in 12. tednu bo zdravnik preveril koncentracijo virusa v krvi, da bo lahko določil čas trajanja vašega zdravljenja. Pri bolnikih s presajenimi jetri je priporočeno celotno trajanje zdravljenja 48 tednov. Pogovorite se z zdravnikom in upoštevajte njegova navodila o trajanju zdravljenja.

Če vam zdravnik, zaradi neželenih učinkov ali ker ne deluje, prekine zdravljenje z zdravilom INCIVO, zdravila ne smete ponovno začeti jemati.

Snemanje za otroke varne zaporkе



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo lahko odprete, kot sledi:

- Plastično navojno zaporko potisnite navzdol in jo pri tem obračait nasprotno smeri urnega kazalca.
- Snemite odvito zaporko.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila INCIVO, kot bi smeli

Takoj pokličite svojega zdravnika ali farmacevta in se posvetujte z njim.

V primeru prevelikega odmerka se lahko pojavi slabost, glavobol, driska, zmanjšan apetit, nenormalen okus in bruhanje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo INCIVO

Če jemljete zdravilo INCIVO dvakrat na dan (zjutraj in zvečer)

Če se na pozabljeni odmerek spomnite **v roku 6 ur**, morate takoj zaužiti tri tablete. Tablete vedno jemljite s hrano. Če pa se na pozabljen odmerek spomnite **po 6 urah**, preskočite to jemanje zdravila in jemljite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če jemljete zdravilo INCIVO na 8 ur

Če se na pozabljeni odmerek spomnite **v roku 4 ur**, morate takoj zaužiti dve tableti. Tablete vedno jemljite s hrano. Če pa se na pozabljen odmerek spomnite **po 4 urah**, preskočite to jemanje zdravila in jemljite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo INCIVO

Če vam zdravnik ne naroči, da prenehajte jemati zdravilo INCIVO, morate nadaljevati z njegovim jemanjem, saj s tem zagotovite, da še naprej deluje proti virusom. Če zdravnik prekine vaše zdravljenje z zdravilom INCIVO, ga ne smete ponovno začeti jemati.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Izpuščaj

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo INCIVO se pogosto pojavi srbeč kožni izpuščaj. Ponavadi je izpuščaj blag ali zmeren, vendar je lahko tudi hud ali se razvije v hud in/ali življenju nevaren izpuščaj. Redko se skupaj z izpuščajem pojavijo tudi drugi simptomi, ki lahko kažejo na hudo kožno reakcijo.

Če se pri vas pojavi kožni izpuščaj, se takoj obrnite na svojega zdravnika.

Takoj se obrnite na svojega zdravnika tudi:

- če se izpuščaj poslabša ALI

- če se ob izpuščaju pojavijo še drugi simptomi kot npr.:
 - zvišana telesna temperatura
 - utrujenost
 - otečen obraz
 - povečane bezgavke ALI
- če imate izpuščaj na več delih telesa in se vam koža lušči, imate zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, boleče mehurčke na koži in mehurčke v ustih, očeh in/ali na spolovilih.

Zdravnik vas bo pregledal, da ugotovi, kako pozdraviti izpuščaj. Lahko bo prekinil zdravljenje z zdravilom INCIVO. Če zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom INCIVO, ga ne smete začeti ponovno jemati.

Takoj se obrnite na svojega zdravnika tudi če se pojavi kateri izmed simptomov:

- utrujenost, šibkost, zadihanost, vrtoglavica, in/ali občutek razbijanja srca. To so lahko znaki anemije (zmanjšanja števila rdečih krvnih celic).
- omedlevica
- boleče vnetje sklepov (največkrat na nogi) (protin)
- motnje vida
- krvavitev iz zadnjika
- otečen obraz

Stopnje pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravilom INCIVO so navedene v nadaljevanju.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizko število rdečih krvničk (anemija),
- slabost, driska, bruhanje,
- otekle vene v danki ali zadnjiku (hemoroidi), bolečine v danki ali zadnjiku,
- kožni izpuščaj in srbenje kože.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- glivična okužba v ustih
- nizko število krvnih ploščic, zmanjšanje števila limfocitov (vrsta belih krvničk), zmanjšano delovanje žleze ščitnice, povečanje vrednosti sečne kisline v krvi, zmanjšanje vrednosti kalija v krvi, povečanje vrednosti bilirubina v krvi
- sprememba okusa
- omedlevica
- srbenje okoli ali v bližini zadnjika, krvavitve okoli ali zraven zadnjika (anusa) ali danke (rektuma), majhna raztrganina v koži, ki oblaaga zadnjik - ta lahko povzroča bolečine in/ali krvavitve med odvajanjem blata
- pordela, razpokana, suha in luskasta koža (ekcem), izpuščaj s pordelo, razpokano, suho in luskasto kožo (eksfoliativen izpuščaj)
- otekanje obraza, otekanje rok in/ali nog (edem)
- nenormalen okus zdravila

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- povečanje vrednosti kreatinina v krvi
- boleče vnetje sklepov, največkrat na nogi (protin)
- okvare očesnega ozadja (mrežnice)
- vnetje zadnjika ali danke
- vnetje trebušne slinavke (pankreas)
- hud izpuščaj, ki ga lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza ali bezgavk, povečanje števila eozinofilcev (vrsta belih krvničk), učinki na jetra, ledvice ali pljuča (sindrom DRESS)
- koprivnica (utrikarija)

- dehidracija. Znaki in simptomi dehidracije obsegajo povečano žejo, suha usta, zmanjšano pogostnost uriniranja ali zmanjšano količino urina in temno obarvan urin. Med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom INCIVO je pomembna zadostna hidracija.

Redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov)

- razširjen hud izpuščaj z luščenjem kože, ki ga lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi ter pojav mehurjev v ustih, na očeh in/ali na genitalijah (Stevens-Johnsonov sindrom).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Za neželene učinke peginterferona alfa in ribavirina preberite navodili za uporabo teh dveh zdravil.

5. Shranjevanje zdravila INCIVO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan na tistega meseca.

Tablete INCIVO shranjujte v originalni plastenki. Plastenka naj bo dobro zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsaka plastenka vsebuje eno ali dve vrečki s sušilnim sredstvom, ki zagotavlja, da so tablete suhe. Sušilnega sredstva ne smete vzeti iz plastenke. Sušilnega sredstva ne smete pojesti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo INCIVO

Zdravilna učinkovina je telaprevir. Ena tableta zdravila INCIVO vsebuje 375 mg telaprevirja.

Pomožne snovi so:

jedro tablete

hipromeloza, cetat sukcinat, kalcijev hidrogenfosfat (brezvodni), mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat, premreženi natrijev karmelozat, natrijev stearilfumarat

filmska obloga tablete

polivinilalkohol, makrogol, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila INCIVO in vsebina pakiranja

Filmsko obložena tableta. Rumene ovalne tablete, dolge približno 20 mm z oznako 'T375' na eni strani.

Zdravilo INCIVO je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 4 plastenke. Vsaka plastenka vsebuje eno ali dve vrečki s sušilnim sredstvom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgija

Izdelovalec

Janssen-Cilag SpA,
Via C. Janssen,
04010 Borgo San Michele,
Latina, Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõutsa 2
EE-1415 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1111

Κύπρος

Βαρνάβας Χριστιαναγής 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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet