

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir.

Hjälpämne med känd effekt: 2,3 mg natrium per filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, kapselformade tabletter som är cirka 20 mm långa, märkta med "T375" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

INCIVO, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin, är indicerat för behandling av kronisk hepatit C av genotyp-1 hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom (inklusive cirros):

- som är behandlingsnaiva
- som tidigare behandlats med interferon alfa (pegylerat eller icke-peglyerat) som monoterapi eller i kombination med ribavirin, inklusive patienter med återfall efter avslutad behandling (relapsers), med partiell virologisk respons (partial responders) och patienter med utebliven respons (null-responders) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med INCIVO bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet från behandling av kronisk hepatit C.

Dosering

INCIVO, 1 125 mg (tre 375 mg filmdragerade tabletter) ska tas oralt två gånger dagligen med mat.

Alternativt kan 750 mg (två 375 mg tabletter) tas oralt var 8:e timme med mat. Den totala dygnsdosen är 6 tabletter (2 250 mg). Att ta INCIVO på fastande mage eller utan hänsyn till doseringsintervall kan resultera i minskade plasmakoncentrationer av telaprevir vilket kan minska den terapeutiska effekten av INCIVO.

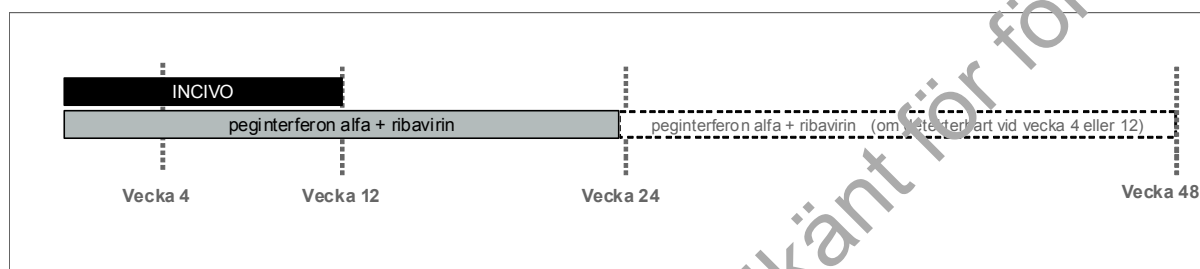
INCIVO ska administreras tillsammans med ribavirin och antingen peginterferon alfa-2a eller 2b. Läs avsnitt 4.4 och 5.1 gällande valet av peginterferon alfa-2a eller 2b. För specifika doseringsinstruktioner för peginterferon alfa och ribavirin, ska produktresuméerna för dessa läkemedel konsulteras.

Behandlingsduration – Behandlingsnaiva vuxna och tidigare behandlade med relaps

Behandling med INCIVO måste initieras i kombination med peginterferon alfa och ribavirin och ges under 12 veckor (se figur 1).

- Patienter med odetekterbara nivåer av hepatit C virus ribonukleinsyra (HCV-RNA) vid vecka 4 och vecka 12 får ytterligare 12 veckors behandling med endast peginterferon alfa och ribavirin, för en total behandlingstid på 24 veckor.
- Patienter med detekterbart HCV-RNA vid antingen vecka 4 eller vecka 12 får ytterligare 36 veckors behandling med endast peginterferon alfa och ribavirin, för en total behandlingstid på 48 veckor.
- Till alla patienter med cirros, oberoende av odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 eller vecka 12, rekommenderas ytterligare 36 veckors behandling med endast peginterferon alfa och ribavirin, för en total behandlingstid på 48 veckor (se avsnitt 5.1).

Figur 1: Behandlingsduration för behandlingsnaiva patienter och tidigare behandlade patienter med relaps

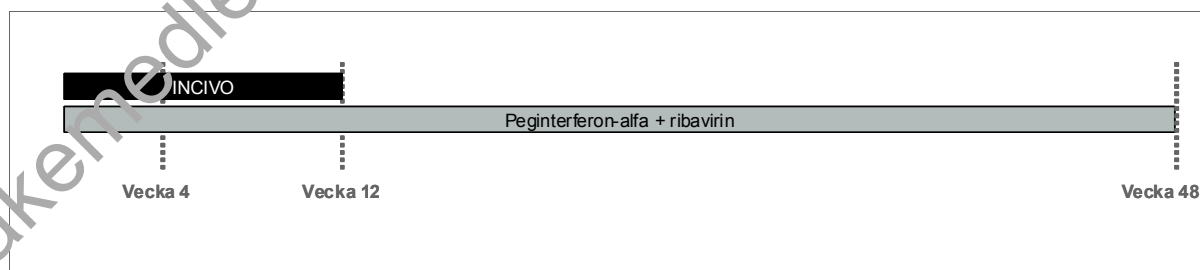


Nivåerna av HCV-RNA ska mätas vid vecka 4 och vecka 12 för att fastställa behandlingsduration. I fas III-studier användes en känslig realtids PCR-metod med en gräns för kvantifiering på 25 IE/ml och en detektionsgräns på 10-15 IE/ml för att fastställa om HCV-RNA-nivåerna var odetekterbara (se avsnitt 5.1). Detekterbart HCV-RNA under kvantifieringsgränsen ska inte användas som ett substitut för "odetekterbart" vid bestämningen av behandlingsduration eftersom detta kan leda till en otillräcklig behandlingstid och högre relapsfrekvens. Se tabell 1 för "Riktlinjer för att avbryta behandling med INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin".

Behandlingsduration – Behandlingserfarna vuxna partial responders eller null-responders

Behandling med INCIVO måste initieras i kombination med peginterferon alfa och ribavirin under 12 veckor följt av behandling med endast peginterferon alfa och ribavirin (utan INCIVO) för en total behandlingstid på 48 veckor (se figur 2).

Figur 2: Behandlingsduration för behandlingserfarna partial responders eller null-responders



Nivåerna av HCV-RNA ska mätas vid vecka 4 och vecka 12. Se tabell 1 för "Riktlinjer för att avbryta behandling med INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin".

Alla patienter

Eftersom det är mycket osannolikt att patienter med otillräckligt virologiskt svar kommer att uppnå ett bestående virologiskt svar (Sustained Viral Response, SVR), rekommenderas att patienter med HCV-RNA > 1 000 IE/ml vid vecka 4 eller vecka 12 ska avbryta behandlingen (se tabell 1).

Tabell 1: Riktlinjer för att avbryta behandling med INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin		
Läkemedel	HCV-RNA > 1 000 IE/ml vid vecka 4 av behandlingen^a	HCV-RNA > 1 000 IE/ml vid vecka 12 av behandlingen^a
INCIVO	Avbryt behandlingen permanent	Behandlingen med INCIVO avslutad
Peginterferon alfa och ribavirin	Avbryt behandlingen permanent	

^a behandling med INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin. Dessa riktlinjer kanske inte fungerar likadant om en inledande behandling med peginterferon alfa och ribavirin har använts innan behandling med INCIVO påbörjats (se avsnitt 5.1)

I fas III-studierna uppnåddes inte SVR av någon av patienterna med HCV-RNA > 1 000 IE/ml vid antingen vecka 4 eller vecka 12 efter fortsatt behandling med peginterferon alfa och ribavirin. Hos behandlingsnaiva patienter i fas III-studierna uppnåddes SVR hos 4 av 16 (25%) patienter med HCV-RNA-nivåer mellan 100 IE/ml och 1 000 IE/ml vid vecka 4. Bland patienter med HCV-RNA mellan 100 IE/ml och 1 000 IE/ml vid vecka 12 uppnåddes SVR av 2 av 8 (25%).

Hos tidigare null-responders ska ytterligare ett HCV-RNA-test övervägas mellan vecka 4 och vecka 12. Om HCV-RNA-koncentrationen är > 1 000 IE/ml skall INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin sättas ut.

För patienter som får totalt 48 veckors behandling skall INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin sättas ut om HCV-RNA är detekterbart vid vecka 24 eller vecka 36.

INCIVO måste tas tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin för att undvika terapivikt.

För att undvika terapivikt får dosen av INCIVO inte reduceras eller tillfälligt avbrytas.

Om behandlingen med INCIVO avbryts på grund av biverkningar eller otillräckligt virologiskt svar, ska inte behandling med INCIVO sättas in igen.

Se respektive produktresumé för peginterferon alfa och ribavirin gällande riktlinjer för att justera dos, tillfälligt avbryta, avsluta eller återuppta behandling med dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

Vid administrering två gånger dagligen, om en dos av INCIVO missats och det gått mindre än 6 timmar från tidpunkten för planerat intag, ska patienterna instrueras att så snart som möjligt ta förskrivna dos av INCIVO tillsammans med mat. Om den missade dosen upptäcks senare än 6 timmar efter planerat intag, ska denna dos hoppas över och patienten ska återgå till det normala dosschemat.

Vid administrering var 8:e timme, om en dos av INCIVO missats och det gått mindre än 4 timmar från tidpunkten för planerat intag, ska patienterna instrueras att så snart som möjligt ta förskrivna dos av INCIVO tillsammans med mat. Om den missade dosen upptäcks senare än 4 timmar efter planerat intag, ska denna dos hoppas över och patienten ska återgå till det normala dosschemat.

Specialpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga kliniska data från användning av INCIVO hos HCV-patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$) (se avsnitt 4.4). Hos HCV-negativa patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion sågs ingen kliniskt relevant skillnad i exponering för telaprevir (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas ingen dosjustering för INCIVO hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns inga kliniska data på användning av INCIVO hos patienter som står på hemodialys.

För patienter med $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ refereras också till produktresumén för ribavirin.

Nedsatt leverfunktion

INCIVO rekommenderas inte till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C, score ≥ 7) eller dekompenenserad leversjukdom (ascites, portal hypertensiv blödning, encefalopati och/eller gulsot utom Gilberts syndrom, se avsnitt 4.4). Dosjustering av INCIVO krävs inte när läkemedlet ges till hepatit C-patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, score 5-6).

Se också produktresuméer för peginterferon alfa och ribavirin vilka är kontraindicerade vid Child-Pugh score ≥ 6 .

HCV/humant immunbristvirus typ (HIV)-1 co-infektion

HCV/HIV-1 co-infekterade patienter bör behandlas på samma sätt som patienter infekterade med enbart HCV. Läkemedelsinteraktioner måste noga beaktas, se avsnitt 4.4 och 4.5. Patienter som står på en efavirenz-baserad behandling ska erhålla INCIVO 1 125 mg var 8:e timme. För resultat erlätta hos HIV co-infekterade patienter, se avsnitt 5.1.

Levertransplanterade patienter utan cirros

Behandling med INCIVO måste initieras i kombination med peginterferon alfa och ribavirin och administreras i 12 veckor med ytterligare 36 veckors behandling med peginterferon alfa och ribavirin ensamt under en total behandlingstid på 48 veckor. Dosjustering av INCIVO är inte nödvändig hos stabila levertransplanterade patienter (se avsnitt 4.8 och 5.1). En lägre ribavirindos (600 mg/dag) vid insättning av behandling med INCIVO rekommenderas (se avsnitt 5.1). Vid insättning och utsättning av behandling med INCIVO måste doser av samtidigt administrerat tacrolimus eller ciklosporin A justeras betydligt (se avsnitt 4.4 och 4.5, Immunosuppressiva läkemedel).

Äldre

Det finns begränsade kliniska data från användning av INCIVO hos HCV-patienter som är 65 år eller äldre.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för INCIVO för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Patienterna skall instrueras att svälja tabletterna hela (t ex skall patienterna inte tugga, bryta sönder eller lösa upp tabletterna).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av aktiva substanser som är starkt beroende av CYP3A för sin eliminering, och där följande plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande tillstånd. Sådana aktiva substanser inkluderar alfuzosin, amiodaron, bepridil, kinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, ergotderivat (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergometrin (metylergonovin)), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil eller tadalafil (endast vid användning för behandling av pulmonell arteriell hypertension), quetiapin och oralt administrerat midazolam eller triazolam (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av något klass Ia- eller klass III-antiarytmika förutom intravenöst lidokain (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av INCIVO med aktiva substanser som kraftigt inducerar CYP3A, t ex rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin och fenobarbital, och därför kan leda till lägre exponering och minskad effekt av INCIVO.

Se produktresuméer för peginterferon alfa och ribavirin för förteckningar över deras kontraindikationer eftersom INCIVO måste användas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudutslag

Allvarliga, potentiellt livshotande och dödliga hudreaktioner har rapporterats vid kombinationsbehandling med INCIVO. Toxisk epidermal nekrolys (TEN), inklusive dödsfall, har rapporterats efter marknadsinförande (se avsnitt 4.8). Dödsfall har rapporterats hos patienter med progressiva hudutslag och systemiska symtom, vilka fortsatte att få kombinationsbehandling med INCIVO efter att en allvarlig hudreaktion hade konstaterats.

I placebo-kontrollerade fas II- och fas III-studier rapporterades allvarliga hudutslag (primärt eksematöst, med klåda och på mer än 50% av kroppsytan) hos 4,8% av patienterna som fick INCIVO som kombinationsbehandling jämfört med 0,4% som fick peginterferon alfa och ribavirin. Tillgängliga data talar för att peginterferon alfa, och möjligen också ribavirin, kan bidra till förekomsten och allvarlighetsgraden av hudutslag associerat med INCIVO kombinationsbehandling.

5,8% av patienterna avbröt behandlingen med enbart INCIVO på grund av hudutslag och 2,6% av patienterna avbröt kombinationsbehandlingen med INCIVO på grund av hudutslag, detta jämfört med att ingen avbröt bland de som fick peginterferon alfa och ribavirin.

I placebokontrollerade fas II- och fas III-studier fick 0,4% av patienterna misstänkt **DRESS** syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Från klinisk erfarenhet med INCIVO hade färre än 0,1% av patienterna **Stevens-Johnsons syndrom (SJS)**. Alla dessa reaktioner gick tillbaka efter avbruten behandling.

DRESS manifesteras som ett utslag med eosinofili associerad med ett eller flera av följande symtom: feber, lymfadenopati, ansiktssvullnad och påverkan på inre organ (lever, njurar, lungor). Dessa symtom kan uppträda när som helst efter påbörjad behandling, även om majoriteten av fallen uppträder mellan 6-10 veckor efter behandlingsstart med INCIVO.

Förskrivare skall försäkra sig om att patienterna är fullt informerade om riskerna med allvarliga hudutslag och att de ska kontakta sin förskrivare omedelbart om de utvecklar ett nyttillkommet utslag eller om existerande utslag förvärras. Alla hudutslag bör övervakas avseende progression tills de har läkt ut. Ett hudutslag kan ta flera veckor att läka ut. Andra läkemedel förknippade med allvarliga hudreaktioner ska användas med försiktighet under administreringen av INCIVO-kombinationsbehandling för att undvika eventuella oklarheter kring vilket läkemedel som kan ha bidragit till en allvarlig hudreaktion. I händelse av en allvarlig hudreaktion ska utsättande av andra läkemedel associerade med allvarliga hudreaktioner övervägas.

För ytterligare information om milda till medelsvåra hudutslag, se avsnitt 4.8.

Rekommendationer för övervakning av hudreaktioner och för utsättning av INCIVO, ribavirin och peginterferon alfa summeras i tabellen nedan:

Omfattning och beskrivning av hudreaktioner	Rekommendationer för övervakning av hudreaktioner och utsättning av INCIVO, ribavirin och peginterferon alfa vid fall av svåra hudutslag
Milda hudutslag: lokala hudutslag och/eller hudutslag med begränsad utbredning (upp till flera isolerade ställen på kroppen)	Övervakning avseende progression eller systemiska symtom till dess att hudutslagen läkt ut.

<p>Medelsvåra hudutslag: Diffusa hudutslag $\leq 50\%$ av kroppsytan.</p>	<p>Övervakning avseende progression eller systemiska symtom till dess att hudutslagen läkt ut. Överväg att konsultera en hudspecialist.</p> <p>Vid medelsvåra hudutslag som ökar i omfattning skall permanent utsättning av INCIVO övervägas. Om hudutslaget inte förbättras inom 7 dagar efter att INCIVO satts ut, skall ribavirin sättas ut. Utsättning av ribavirin kan bli nödvändigt tidigare än så om hudutslaget fortsätter att bli sämre trots att telaprevir har satts ut. Peginterferon alfa kan fortsatt ges såvida inte utsättning är medicinskt motiverat.</p> <p>Vid medelsvåra hudutslag som utvecklas till svåra hudutslag ($\geq 50\%$ av kroppsytan) skall INCIVO sättas ut permanent (se nedan).</p>
<p>Svåra hudutslag: omfattning av hudutslag $> 50\%$ av kroppsytan eller associerat med vesiklar, större vattenblåsor (bullae), slemhinneulcerationer andra än SJS</p>	<p>Sätt omedelbart och permanent ut INCIVO. Konsultation med hudspecialist rekommenderas. Övervakning avseende progression eller systemiska symtom till dess att hudutslagen läkt ut.</p> <p>Behandling med peginterferon alfa och ribavirin kan fortsätta. Om förbättring inte kan konstateras inom 7 dagar efter utsättning av INCIVO, skall sekventiell eller samtidig utsättning av ribavirin och/eller peginterferon alfa övervägas. Om det är medicinskt motiverat, kan ett tidigare tillfälligt avbrott eller utsättande av ribavirin och peginterferon alfa vara nödvändigt.</p>
<p>Allvarliga hudreaktioner inklusive hudutslag med systemiska symtom, progressiva allvarliga hudutslag, misstänkta eller diagnostiserade generaliserade bullösa utslag, DRESS, SJS/TEN, akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme</p>	<p>Omedelbar och permanent utsättning av INCIVO, peginterferon alfa, och ribavirin. Konsultera en hudspecialist.</p>

INCIVO får inte återinsättas om behandlingen en gång avbrutits på grund av en hudreaktion. Se även produktresuméer för peginterferon alfa och ribavirin för information om svåra hudreaktioner associerade med dessa produkter.

Anemi

I placebo kontrollerade kliniska fas II- och fas III-studier gav en kombinationsbehandling med INCIVO en ökad totalincidens och svårighetsgrad av anemi jämfört med behandling med endast peginterferon alfa och ribavirin. Hemoglobinvärden på < 10 g/dl observerades hos 34% av patienterna som fick kombinationsbehandling med INCIVO och hos 14% av patienterna som fick peginterferon alfa och ribavirin. Hemoglobinvärden på $< 8,5$ g/dl observerades hos 8% av patienterna som fick kombinationsbehandling med INCIVO jämfört med 2% av patienterna som fick peginterferon alfa och ribavirin. En sänkning av hemoglobinnivåerna uppträder under de fyra första veckorna av behandlingen, med de lägsta värdena noterade vid slutet av INCIVO-behandlingen. Hemoglobinvärdena förbättras gradvis efter att behandlingen med INCIVO är avslutad.

Hemoglobinvärdena ska övervakas med jämna mellanrum före och under pågående kombinationsbehandling med INCIVO (se avsnitt 4.4 Laboratorieanalyser).

Dosreduktion av ribavirin är att föredra vid hantering av behandlingsrelaterad anemi. Se produktresumé för ribavirin för information beträffande dosreduktion och/eller utsättande av ribavirin.

Om behandlingen med ribavirin avbryts permanent för att åtgärda en anemi så måste även behandlingen med INCIVO avbrytas permanent. Om INCIVO avslutas till följd av anemi så kan patienterna fortsätta behandlingen med peginterferon alfa och ribavirin. Ribavirin kan återinsättas utifrån riktlinjerna för dosjustering för ribavirin. INCIVO-dosen får inte sänkas och behandling med INCIVO får inte återupptas om den en gång har avbrutits.

Graviditet och krav på födelsekontroll

Eftersom INCIVO måste användas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin så gäller de kontraindikationer och varningar som finns beskrivna för dessa läkemedel även kombinationsbehandling.

Betydande teratogena och/eller embryocidala effekter har påvisats i alla djurslag som exponerats för ribavirin. Därför måste man vara extremt noggrann med att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och kvinnliga partners till manliga patienter.

Kvinnliga patienter i fertil ålder och deras manliga partners liksom manliga patienter och deras kvinnliga partners måste använda två effektiva preventivmedel under hela behandlingstiden med INCIVO och efteråt enligt rekommendationerna i produktinformationen för ribavirin, och enligt vad som beskrivs nedan.

Hormonella preventivmedel kan fortsätta att användas men kan vara otillförlitliga under behandlingen med INCIVO och upp till 2 månader efter att behandling med INCIVO avslutats (se avsnitt 4.5). Under denna period skall kvinnliga patienter i fertil ålder använda två effektiva icke-hormonella metoder för födelsekontroll. Två månader efter avslutad behandling med INCIVO är hormonella preventivmedel lämpligt som en av två nödvändiga effektiva metoder för födelsekontroll.

För ytterligare information, se avsnitt 4.5 och 4.6.

Hjärta-kärl

Resultaten från en studie genomförd med friska försökspersoner visade att telaprevir vid en dos på 1 875 mg var 8:e timme hade ringa påverkan på QTcF-intervallet med en placebojusterad maximal genomsnittlig ökning på 8,0 millisekunder (90% CI: 5,1-10,9) (se avsnitt 5.1). Exponeringen vid denna dos var jämförbar med den hos HCV-infekterade patienter som fick en dos på 750 mg INCIVO var 8:e timme tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin. Den potentiella kliniska betydelsen av detta är osäker.

INCIVO ska användas med försiktighet tillsammans med klass Ic-antiarytmikan propafenon och flekainid, vilket innefattar lämplig klinisk övervakning och EKG-registrering.

Försiktighet rekommenderas när INCIVO förskrivs samtidigt med läkemedel kända för att inducera QT-förlängning och som är substrat för CYP3A, t ex erytromycin, klaritromycin, telitromycin, posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol (se avsnitt 4.5). Behandling med INCIVO samtidigt som domperidon ska undvikas (se avsnitt 4.5). INCIVO kan leda till en ökning av koncentrationerna av de samtidigt administrerade läkemedlen och detta kan leda till en ökad risk för biverkningar på hjärtat som förknippas med dessa läkemedel. Om det bedöms som strikt nödvändigt att ge något sådant läkemedel samtidigt som INCIVO, rekommenderas klinisk övervakning inklusive EKG-registrering. Se även avsnitt 4.3 för läkemedel som är kontraindicerade vid användning av INCIVO.

Användning av INCIVO ska undvikas hos patienter med medfödd QT-förlängning eller där medfödd QT-förlängning eller plötslig död förekommit i släkten. Om det bedöms som strikt nödvändigt att behandla sådana patienter med INCIVO, rekommenderas noggrann klinisk övervakning inklusive EKG-bedömningar.

Använd INCIVO med försiktighet hos patienter med:

- tidigare förvärvad QT-förlängning;
- kliniskt relevant bradykardi (ihållande hjärtfrekvens < 50 slag per minut);

- tidigare hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare
 - ett behov av läkemedel som är kända för att kunna ge QT-förlängning men vars metabolism inte huvudsakligen är beroende av CYP3A4 (t ex metadon, se avsnitt 4.5)
- Sådana patienter skall noggrant övervakas, vilket inkluderar EKG-registrering.

Elektrolytrubbningar (t ex hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi) ska övervakas, och om nödvändigt justeras, före initiering och under behandling med INCIVO.

Användning hos patienter med framskriden leversjukdom

Hypoalbuminemi och lågt trombocytantal har indentierats som prediktorer för svåra komplikationer av såväl leversjukdom som för interferonbaserade behandlingar (t ex leverdekompensation, allvarliga bakterieinfektioner). Dessutom har en hög frekvens av anemi setts när INCIVO används tillsammans med peginterferon och ribavirin hos patienter med dessa karakteristika. INCIVO i kombination med peginterferon och ribavirin rekommenderas inte till patienter med trombocytantal < 90 000/mm³ och/eller albumin < 3,3 g/dl. När INCIVO används till patienter med framskriden leversjukdom rekommenderas mycket noggrann övervakning och tidig hantering av biverkningar.

Laboratorieanalyser

HCV-RNA-nivåerna ska bestämmas vid vecka 4 och 12 och utifrån kliniskt behov (se även riktlinjer för att avbryta behandling med INCIVO, avsnitt 4.2).

Följande laboratorieprover (fullständig blodstatus med differentialräkning av vita blodkroppar, elektrolyter, serumkreatinin, leverfunktionsanalyser, TSH och urinsyra) måste genomföras på alla patienter före start av kombinationsbehandling med INCIVO.

Dessa är de rekommenderade baseline-nivåerna för start av INCIVO kombinationsbehandling:

- Hemoglobin: ≥ 12 g/dl (kvinnor); ≥ 13 g/dl (män)
- Trombocytantal $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$
- Absolut neutrofilantal $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- Tyroideafunktion under adekvat kontroll (TSH)
- Kreatininclearance ≥ 50 ml/min
- Kalium $\geq 3,5$ mmol/l
- Albumin $> 3,3$ g/dl

Hematologisk utvärdering (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) rekommenderas vid vecka 2, 4, 8 och 12 och vid behov efter klinisk bedömning.

Laboratoriekemisk utvärdering (elektrolyter, serumkreatinin, urinsyra, leverenzym, bilirubin och TSH) rekommenderas lika frekvent som den hematologiska utvärderingen eller efter klinisk bedömning (se avsnitt 4.8).

Se produktresuméer för peginterferon alfa och ribavirin, inklusive krav på graviditetstest (se avsnitt 4.6).

Användning av INCIVO i kombination med peginterferon alfa-2b

Fas III-studierna utfördes i samtliga fall med peginterferon alfa-2a i kombination med INCIVO och ribavirin. Det finns inga data när man använt INCIVO i kombination med peginterferon alfa-2b hos behandlingserfarna patienter och begränsade data från behandlingsnaiva patienter. Behandlingsnaiva patienter som behandlades med antingen peginterferon alfa-2a/ribavirin (n = 80) eller peginterferon alfa-2b/ribavirin (n = 81) i kombination med INCIVO hade i en öppen studie jämförbara SVR-frekvenser. Patienter som behandlades med peginterferon alfa-2b fick dock oftare viralt genombrott och sannolikheten var lägre för dessa patienter att uppfylla kriterierna för en förkortad total behandlingsduration (se avsnitt 5.1).

Generell information

INCIVO får inte ges som monoterapi och får endast förskrivas som kombinationsterapi med peginterferon alfa och ribavirin. Produktresuméer för peginterferon alfa och ribavirin måste därför konsulteras innan behandling med INCIVO påbörjas.

Det finns inga kliniska data från patienter som återbehandlas efter att tidigare ha sviktat på terapi baserad på HCV NS3-4A-proteashämmare (se avsnitt 5.1).

Otillräcklig virologisk respons

Hos patienter som har otillräcklig virologisk respons ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2 och 4.4, Laboratorieanalyser).

Användning av INCIVO vid behandling av andra HCV-genotyper

Det finns inte tillräckligt med kliniska data som stödjer behandling av patienter med annan HCV-genotyp än genotyp-1. Därför är det inte rekommenderat att använda INCIVO på patienter med annan HCV-genotyp än genotyp 1.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) eller hos patienter i hemodialys. Se avsnitt 4.4, Laboratorieanalyser. För patienter med $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ bör även produktresumén för ribavirin konsulteras (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

INCIVO har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C, score ≥ 10) eller dekompenenserad leversjukdom (ascites, portal hypertensiv blödning, encefalopati och/eller gulst utom Gilberts syndrom) och är inte rekommenderad i dessa populationer.

INCIVO har inte studerats hos HCV-infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B, score 7-9). Hos HCV-negativa patienter med måttligt nedsatt leverfunktion sågs en reducerad exponering för telaprevir. Lämplig dos av INCIVO för patienter infekterade med hepatit C med måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Därför rekommenderas inte INCIVO till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Se produktresuméer för peginterferon alfa och ribavirin vilka måste ges samtidigt med INCIVO.

Patienter med organtransplanterat

INCIVO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin utvärderades hos 74 HCV-1-infekterade patienter efter levertransplantation utan cirros som fick antingen takrolimus eller ciklosporin A. Vid insättning av behandling med INCIVO måste samtidigt administrerat takrolimus eller ciklosporin A minskas betydligt, inklusive en förlängning av doseringsintervallet för takrolimus för att bibehålla terapeutiska plasmakoncentrationer av det immunosuppressiva läkemedlet. Vid avslutad behandling med INCIVO måste doserna av takrolimus eller ciklosporin A ökas, och doseringsintervallet för takrolimus förkortas. Vissa patienter kan kräva högre doser av takrolimus eller ciklosporin A än vid insättning av behandling. Dessa förändringar ska baseras på täta kontroller av plasmakoncentrationerna av takrolimus eller ciklosporin A under behandling med INCIVO. För information om användning av INCIVO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin till behandlingsnaiva och behandlingserfarna HCV-1-infekterade levertransplanterade patienter som stått på en stabil regim av de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus eller ciklosporin A, se avsnitt 4.2, 4.5 Immunosuppressiva läkemedel, 4.8 och 5.1.

Inga kliniska data finns tillgängliga för behandling av pre- eller peri-levertransplanterade eller andra organtransplanterade patienter med INCIVO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

HCV/HIV co-infektion

Interaktioner mellan telaprevir och antiretrovirala HIV-läkemedel är vanliga och rekommendationerna i tabell 2, avsnitt 4.5, ska följas noga.

Bland de HIV-behandlingar som kan användas (inte begränsade till de nedan) bör följande beaktas:

Atazanavir/ritonavir: den här kombinationen är förknippad med en hög frekvens av hyperbilirubinemi/ikterus. I studie HPC3008 (se avsnitt 4.8 och 5.1) sågs övergående bilirubinökningar av grad 3 (2,5 till $\leq 5 \times \text{ULN}$) och grad 4 ($> 5 \times \text{ULN}$) under behandling med INCIVO hos 39% respektive 22% av de 59 patienterna som fick atazanavir/ritonavir.

Efavirenz: med den här kombinationen måste telaprevirdosen ökas till 1 125 mg tre gånger per dag (var 8:e timme).

HCV /HBV (hepatit B-virus) co-infektion

Det finns inga data på användning av INCIVO hos patienter med HCV/HBV co-infektion.

Pediatrik population

INCIVO rekommenderas inte till barn och ungdomar yngre än 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Sköldkörtelsjukdom

Ökning av tyreoideastimulerande hormon (TSH) kan förekomma under INCIVO kombinationsbehandling, vilket kan tyda på försämring eller återfall av föreliggande eller tidigare hypotyreos, eller nydebuterad hypotyreos (se avsnitt 4.8). TSH-nivåer ska bestämmas före och under behandlingsgången med INCIVO-kombinationsbehandling och behandlas på kliniskt lämpligt sätt, inklusive eventuell dosjustering av sköldkörtelhormon vid substitutionsbehandling hos patienter med föreliggande hypotyreos (se avsnitt 4.4, laboratorieanalyser).

Läkemedelsinteraktioner

Telaprevir är en stark hämmare av det viktiga läkemedelsmetaboliserande enzymet CYP3A4. Ökad systemisk exponering förväntas om telaprevir kombineras med läkemedel som metaboliseras till stor del av detta enzym. För lista över läkemedel som är kontraindicerade vid användning med INCIVO på grund av potentiellt livshotande biverkningar eller potentiell förlust av terapeutisk effekt av INCIVO, se avsnitt 4.3. För etablerade och andra potentiellt betydande läkemedelsinteraktioner, se avsnitt 4.5.

Viktig information om några hjälpämnen i INCIVO

Detta läkemedel innehåller 2,3 mg natrium per tablett, vilket bör beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Telaprevir metaboliseras delvis i levern via CYP3A och är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). Andra enzymer är också involverade i metabolismen (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av INCIVO och läkemedel som inducerar CYP3A och/eller P-gp kan påtagligt sänka plasmakoncentrationerna av telaprevir. Samtidig administrering av INCIVO och läkemedel som hämmar CYP3A och/eller P-gp kan öka plasmakoncentrationerna av telaprevir.

INCIVO är en stark tidsberoende hämmare av CYP3A4 och hämmar påtagligt även P-gp.

Tidsberoendet tyder på att hämningen av CYP3A4 kan intensifieras under de första två veckorna av behandlingen. Efter avslutad behandling kan det behövas ungefär en vecka för att hämningen ska upphöra helt. Administrering av INCIVO kan öka systemisk exponering för läkemedel som är substrat till CYP3A eller P-gp. Detta kan öka eller förlänga effekten och biverkningar av dessa läkemedel. Baserat på resultat från kliniska läkemedelsinteraktionsstudier (t ex escitalopram, zolpidem, etinylestradiol) kan en telaprevir-medierad induktion av metaboliska enzymer av inte uteslutas.

Telaprevir hämmar de organiska anjontransportproteinerna (OATP) OATP1B1 och OATP2B1. Samtidig administrering av INCIVO och läkemedel som transporteras av dessa transportörer såsom fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, bosentan och repaglinid bör ske med försiktighet (se

tabell 2). Simvastatin är kontraindicerat på grund av den förutspått markanta ökningen i exponering som orsakas av flera mekanismer.

Baserat på *in vitro*-studier kan telaprevir potentiellt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av multiläkemedels- och toxinutdrivande transportörer (MATE-1 och MATE2-K) (se tabell 2).

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Kontraindikationer med läkemedel som används samtidigt (se avsnitt 4.3)

INCIVO får inte administreras samtidigt med läkemedel som är högradigt beroende av CYP3A för sin eliminering och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande biverkningar såsom hjärtarytmi (dvs amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin), perifer vasospasm eller ischemi (dvs dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergometrin (metylergonovin)), myopati, inklusive rabdomyolys (dvs lovastatin, simvastatin, atorvastatin), förlängd eller ökad sedering eller andningsdepression (dvs quetiapin, oralt administrerat midazolam eller triazolam), hypotension eller hjärtarytmi (dvs alfuzosin och sildenafil vid pulmonell arteriell hypertension).

INCIVO får inte ges samtidigt med något klass Ia- eller III-antiarytmika, förutom intravenöst lidokain.

INCIVO ska användas med försiktighet tillsammans med klass Ic-antiarytmikan propafenon och flekainid, vilket innefattar lämplig klinisk övervakning och EKG-registrering (se avsnitt 4.4).

Rifampicin

Rifampicin minskar AUC i plasma för telaprevir med cirka 92%. Därför får INCIVO inte ges samtidigt med rifampicin.

Johannesört (Hypericum perforatum)

Plasmakoncentrationerna av telaprevir kan reduceras vid samtidig användning av naturläkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*). Därför får växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört inte kombineras med INCIVO.

Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital

Samtidig administrering av inducerare kan leda till lägre exponering av telaprevir med risk för lägre effekt. Potenta CYP3A-inducerare såsom karbamazepin, fenytoin och fenobarbital är kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Svaga och måttliga CYP3A-inducerare

Svaga och måttliga CYP3A-inducerare ska undvikas, speciellt hos patienter som är tidigare non-responder, (partial- eller null-responder för peginterferon alfa/ribavirin), såvida inte specifika dosrekommendationer ges (se tabell 2).

Andra kombinationer

Tabell 2 ger doseringsrekommendationer som ett resultat av interaktioner med INCIVO. Dessa rekommendationer är baserade på antingen interaktionsstudier (anges med *) eller förutspådda interaktioner baserade på den förväntade omfattningen av en interaktion och risk för allvarliga biverkningar eller minskad effekt. De flesta läkemedelsinteraktionsstudierna har utförts med en telaprevirdos av 750 mg var 8:e timme. Givet att dosen 1 125 mg två gånger dagligen resulterar i samma dygnsdos med en motsvarande läkemedelsexponering av telaprevir, förväntas de relativa läkemedelsinteraktionerna vara likartade.

Riktningen på pilen (\uparrow = ökning, \downarrow = minskning, \leftrightarrow = ingen förändring) för varje farmakokinetisk parameter är baserad på att det 90%-iga konfidensintervallet för kvoten av de geometriska medelvärdena ligger inom (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller över (\uparrow) intervallet 80-125%.

Tabell 2: INTERAKTIONER OCH DOSERINGSREKOMMENDATIONER SAMTIDIGT MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Effekt på koncentrationen av INCIVO eller samtidigt administrerat läkemedel samt möjlig verkningsmekanism	Klinisk kommentar
ANALGETIKA		
alfentanil fentanyl	↑ alfentanil ↑ fentanyl	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar (inklusive andningsdepression) rekommenderas när telaprevir ges samtidigt med alfentanil eller fentanyl, inklusive orala, buccala, nasala och transdermala depot- eller transmukosala beredningar av fentanyl särskilt i början av behandlingen. Dosjustering av fentanyl eller alfentanil kan vara nödvändigt. De mest påtagliga effekterna förväntas från orala, nasala och buccala/sublinguala fentanylformuleringar.
ANTIARRYTMIKA		
lidokain (intravenöst)	↑ lidokain Inhibering av CYP3A	Försiktighet ska iakttas och klinisk övervakning rekommenderas när intravenöst lidokain ges vid behandling av akut ventrikulär arytm.
digoxin*	↑ digoxin AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) Effekt på P-gp-transport i mag-tarmkanalen.	Initialt ska den lägsta dosen av digoxin förskrivas. Serumkoncentrationerna av digoxin bör kontrolleras och användas för titrering av digoxindosen för att få önskad klinisk effekt.
ANTIBIOTIKA		
klaritromycin erytromycin telitromycin troleandomycin	↑ telaprevir ↑ antibiotika Inhibering av CYP3A	Försiktighet ska iakttas och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av INCIVO. QT-förlängning och Torsade de Pointes har rapporterats för klaritromycin och erytromycin. QT-förlängning har rapporterats för telitromycin (se avsnitt 4.4).
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	↑ eller ↓ warfarin Modulering av metaboliska enzymer	Kontroll av koagulationstid (INR) rekommenderas då warfarin administreras tillsammans med telaprevir.
Dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprevir Effekt på P-gp-transport i mag-tarmkanalen.	Försiktighet ska iakttas, laboriemässig och klinisk övervakning rekommenderas.

ANTIPILEPTIKA		
karbamazepin*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepin AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) induktion av CYP3A via karbamazepin och inhibering av CYP3A via telaprevir	Samtidig administrering med karbamazepin är kontraindicerat.
fenytoin*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ phenytoin AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) induktion av CYP3A via fenytoin och inhibering av CYP3A via telaprevir	Samtidig administrering med fenytoin är kontraindicerat.
Fenobarbital	↓ telaprevir ↑ eller ↓ fenobarbital induktion av CYP3A via fenobarbital och inhibering av CYP3A via telaprevir	Samtidig administrering med fenobarbital är kontraindicerat.
ANTIDEPRESSIVA		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,76 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) Okänd verkningsmekanism	Den kliniska relevansen är okänd. Dosererna kan behöva ökas när de kombineras med telaprevir.
Trazodon	↑ trazodon Inhibering av CYP3A	Samtidig användning kan leda till biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope. Om trazodon används tillsammans med telaprevir bör denna kombination användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon bör övervägas.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	↑ metformin Inhibering av MATE-1 och MATE2-K	Noggrann övervakning av metformins effekt och säkerhet rekommenderas när behandling med INCIVO påbörjas eller avslutas hos patienter som får metformin. En dosjustering av metformin kan vara nödvändig.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	↑ domperidon Inhibering av CYP3A	Samtidig administrering av domperidon och INCIVO bör undvikas (se avsnitt 4.4).

ANTIMYKOTIKA		
ketokonazol* ittrakonazol posakonazol vorikonazol	<p>↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (med ketokonazol 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ ittrakonazol ↑ posakonazol ↑ eller ↓ vorikonazol</p> <p>Inhibering av CYP3A. Eftersom ett flertal enzymer är involverade i metabolismen av vorikonazol är det svårt att förutsäga interaktionen med telaprevir.</p>	<p>I de fall då samtidig administrering krävs, rekommenderas inte höga doser av ittrakonazol (> 200 mg/dag) eller ketokonazol (> 200 mg/dag). Försiktighet bör iakttas och klinisk övervakning rekommenderas för ittrakonazol, posakonazol, och vorikonazol.</p> <p>QT-förlängning och Torsade de Pointes har rapporterats för vorikonazol och posakonazol. QT-förlängning har rapporterats för ketokonazol (se avsnitt 4.4). Vorikonazol ska inte ges till patienter som får telaprevir, om inte en bedömning av nytta/riskförhållandet motiverar sådan användning.</p>
LÄKEMEDEL MOT GIKT		
Kolchicin	<p>↑ kolchicin Inhibering av CYP3A</p>	<p>Patienter med njur- eller leverfunktionsnedsättning skall inte ges kolchicin tillsammans med INCIVO pga risken för kolchicintoxicitet. Hos patienter med normal njur- och leverfunktion rekommenderas ett avbrott i kolchicinbehandlingen, eller att bara en begränsad behandlingslängd med en reducerad kolchicindos skall användas.</p>
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
Rifabutin	<p>↓ telaprevir ↑ rifabutin Induktion av CYP3A via rifabutin, inhibering av CYP3A via telaprevir</p>	<p>Telaprevir kan bli mindre effektivt på grund av minskade koncentrationer. Samtidig användning av rifabutin och telaprevir rekommenderas inte.</p>
rifampicin*	<p>↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicin Induktion av CYP3A via rifampicin, inhibering av CYP3A via telaprevir</p>	<p>Samtidig administrering av rifampicin och telaprevir är kontraindicerat.</p>
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	<p>Eftersom telaprevir hämmar CYP3A, förväntas en ökad koncentration av quetiapin.</p>	<p>Samtidig administrering av INCIVO och quetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka quetiapin-relaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av quetiapin kan leda till koma.</p>
BENSODIAZEPINER		
alprazolam*	<p>↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C_{max} 0,97 (0,92-1,03)</p>	<p>Den kliniska relevansen är okänd.</p>

parenteralt administrerat midazolam*	↑ midazolam (intravenöst) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	Samtidig administrering bör ske på en plats där klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling kan säkerställas vid eventuell andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosreduktion av parenteralt administrerat midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en enstaka dos midazolam administreras. Samtidig administrering av oralt midazolam eller triazolam och telaprevir är kontraindicerat.
oralt midazolam*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	
oralt triazolam	↑ triazolam Inhibering av CYP3A	
zolpidem (bensodiazepinbesläktat sedativum)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) Okänd verkningsmekanism	Den kliniska betydelsen är okänd. Ökad dos av zolpidem kan vara nödvändig för att upprätthålla effekten.
KALCIUMANTAGONISTER		
amlodipin*	↑ amlodipin AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) Inhibering av CYP3A	Försiktighet bör iaktas och dosreduktion av amlodipin bör övervägas. Klinisk övervakning rekommenderas.
diltiazem felodipin nikardipin nifedipin nisoldipin verapamil	↑ kalciumantagonister Inhibering av CYP3A och/eller effekt på P-gp-transport i mag-tarmkanalen.	Försiktighet bör iaktas och klinisk uppföljning av patienterna rekommenderas.
CCR5-ANTAGONISTER		
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) Vid samtidig administrering av maravirok påverkas sannolikt inte telaprevirkoncentrationen (baserat på historiska data och elimineringsvägarna hos telaprevir).	Maravirok 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med telaprevir.
KORTIKOSTEROIDER		
systemiskt dexametason	↓ telaprevir Induktion av CYP3A	Samtidig användning kan resultera i minskad terapeutisk effekt av telaprevir. Därför bör denna kombination användas med försiktighet eller så ska andra alternativ övervägas.
inhalerat/nasalt flutikason budesonid	↑ flutikason ↑ budesonid Inhibering av CYP3A	Samtidig administrering av flutikason eller budesonid och telaprevir rekommenderas inte såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider.

ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir Induktion av CYP3A via bosentan, inhibering av CYP3A och organiska anjontransportpolypeptider (OATP) via telaprevir	Försiktighet bör iakttas och klinisk kontroll rekommenderas.
HIV-ANTIVIRALA LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) Inhibering av CYP3A via telaprevir	Hyperbilirubinemi är vanlig vid den här kombinationen. Klinisk och laboratoriemässig övervakning för hyperbilirubinemi rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) Okänd verkningsmekanism	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera darunavir/ritonavir och telaprevir (se avsnitt 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,57 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) Okänd verkningsmekanism	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera fosamprenavir/ritonavir och telaprevir (se avsnitt 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) Okänd verkningsmekanism	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera lopinavir/ritonavir och telaprevir (se avsnitt 4.4).
HIV-ANTIVIRALA LÄKEMEDEL: OMVÄNT TRANSKRIPTAS-HÄMMARE		
efavirenz*	↓ telaprevir 1 125 mg var 8:e timme (jämföres med 750 mg var 8:e timme) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ telaprevir 1 125 mg var 8:e timme) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) Inducering av CYP3A via efavirenz	Vid samtidig administrering skall telaprevir 1 125 mg var 8:e timme användas (se avsnitt 4.4).

tenofovir disoproxilfumarat*	↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) Effekt på P-gp-transporten i mag-tarmkanalen	Ökad klinisk och laboratoriemässig övervakning är motiverad (se avsnitt 4.4).
abakavir zidovudin	ej studerat.	En påverkan av telaprevir på UDP-glukuronyltransferaser kan inte uteslutas och kan påverka plasmakoncentrationerna av abakavir och zidovudin.
etravirin*	↓ telaprevir 750 mg var 8:e timme 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 var 8:e timme) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
rilpivirin*	↓ telaprevir 750 mg var 8:e timme 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 var 8:e timme) AUC 1,78 (1,44-2,29) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
INTEGRASHÄMMARE		
raltegravir*	↔ telaprevir AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegravir AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
HMG CoA-REDUKTASHÄMMARE		
atorvastatin*	↑ atorvastatin AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) Inhibering av CYP3A och OATP via telaprevir	Samtidig administrering av atorvastatin och telaprevir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statin Inhibering av CYP3A och OATP via telaprevir	Försiktighet bör iakttas och klinisk övervakning rekommenderas. Se avsnitt 4.3 för HMG CoA-reduktashämmare som är kontraindicerade med INCIVO.

HORMONELLA PREVENTIVMEDEL/ÖSTROGEN		
etinylostradiol* noretindron*	↓ etinylostradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindron AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) Okänd verkningsmekanism	Ytterligare icke-hormonella preventivmetoder bör användas när hormonella preventivmedel administreras samtidigt med telaprevir. Patienter som använder östrogener som hormonersättningsbehandling bör övervakas kliniskt för tecken på östrogenbrist. Se avsnitt 4.4 och 4.6.
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
ciklosporin* takrolimus* sirolimus	↑ ciklosporin AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4)** C _{max} 9,35 (6,73-13,0)** ↑ sirolimus ↑ telaprevir **uträkningar baserade på data erhållna med en reducerad dos Inhibering av CYP3A, inhibering av transportproteiner.	Betydande dosreducering av de immunosuppressiva läkemedlen med eller utan förlängning av dosintervallen kommer att krävas. Noggrann övervakning av nivåerna av immunosuppressiva läkemedel i blodet, njurfunktion och biverkningar relaterade till de immunosuppressiva läkemedlen rekommenderas vid samtidig administrering av telaprevir. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4).
INHALERADE BETA-AGONISTER		
salmeterol	↑ salmeterol Inhibering av CYP3A	Samtidig administrering av salmeterol och telaprevir rekommenderas inte. Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar associerade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi (se avsnitt 4.4).
INSULINSEKRETAGOGER		
repaglinid	↑ repaglinid Inhibering av OATP via telaprevir	Försiktighet bör iaktas och klinisk övervakning rekommenderas.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
metadon*	↓ R-metadon AUC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Ingen effekt på koncentrationerna av obundet R-metadon. Undanträngning av metadon från plasmaproteiner.	Ingen justering av metadondosen krävs vid insättande av samtidig administrering av telaprevir. Klinisk övervakning rekommenderas dock eftersom dosen av metadon vid underhållsbehandling kan behöva justeras hos vissa patienter. QT-förlängning och Torsade de Pointes har rapporterats vid användning av metadon (se avsnitt 4.4). EKG-registrering ska göras vid baseline och regelbundet under telaprevirbehandling.
buprenorfin*	↔ buprenorfin AUC 0,96 (0,84-1,10) C _{max} 0,80 (0,69-0,93) C _{min} 1,06 (0,87-1,30)	Ingen dosjustering av buprenorfindosen krävs vid samtidig administrering av telaprevir.

PDE5-HÄMMARE		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE5-hämmare Inhibering av CYP3A	Samtidig administrering av sildenafil eller vardenafil och telaprevir rekommenderas inte. Behandling av erektil dysfunktion med tadalafil kan ske med försiktighet med en engångsdos som inte överskrider 10 mg under 72 timmar och med en ökad övervakning för biverkningar associerade med tadalafil. Samtidig administrering av sildenafil eller tadalafil och telaprevir vid behandling av pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
PROTONPUMPSHÄMMARE		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Protonpumpshämmare kan användas utan dosjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data på användning av INCIVO hos gravida kvinnor. Utförda djurstudier är otillräckliga med hänseende på human reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). INCIVO rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Eftersom INCIVO måste användas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin, så är kontraindikationer och varningar som gäller för dessa läkemedel tillämpliga på sådan kombinationsbehandling.

På grund av den kombinerade behandlingen med peginterferon alfa och ribavirin, måste kvinnliga patienter i fertil ålder och deras manliga partners såväl som manliga patienter och deras kvinnliga partners använda 2 effektiva preventivmetoder under INCIVO-behandlingen. Efter avslutad INCIVO-behandling skall rekommendationer för födelsekontroll följas enligt vad som står i produktresumén för ribavirin, och enligt vad som beskrivs nedan.

Hormonella preventivmedel kan användas fortsättningsvis men kan vara otillförlitliga under behandling med INCIVO och upp till två månader efter att behandling med INCIVO avslutats (se avsnitt 4.5). Under denna tid skall kvinnliga patienter i fertil ålder använda två effektiva icke-hormonella preventivmetoder. Två månader efter avslutad behandling med INCIVO är hormonella preventivmedel åter lämpliga som en av två nödvändiga effektiva metoder för födelsekontroll.

Se produktresuméerna för ribavirin och peginterferon alfa för ytterligare information.

Amning

Telaprevir och dess huvudmetabolit utsöndras i bröstmjolk hos råttor (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om telaprevir utsöndras i bröstmjolk hos människa. På grund av risken för biverkningar hos ammade barn, som beror på den kombinerade behandlingen av INCIVO med peginterferon alfa och ribavirin, så måste amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas. Se även produktresumén för ribavirin.

Fertilitet

INCIVO hade inga effekter på fertilitet eller fruktsamhet efter utvärdering i råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

INCIVO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga

studier har utförts för att utvärdera om INCIVO påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Synkope och retinopati har rapporterats hos några patienter som använt INCIVO och detta skall beaktas när det görs en värdering av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Se även produktresuméer för peginterferon alfa och ribavirin för ytterligare information.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för INCIVO är baserad på kliniska fas II- och fas III-studier (både kontrollerade och icke-kontrollerade) innefattande 3 441 patienter som fått kombinationsbehandling med INCIVO, samt från spontan biverkningsrapportering efter marknadsföring.

INCIVO måste ges tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin. Se respektive produktresumé för biverkningar associerade med dessa läkemedel.

Förekomsten av biverkningar av minst måttlig intensitet (\geq grad 2) var högre i gruppen som fick INCIVO än i placebogruppen.

Under behandlingsfasen med INCIVO/placebo, så var de mest frekvent rapporterade biverkningarna av minst svårighetsgrad 2 i gruppen som fick INCIVO (incidens \geq 5,0%) anemi, hudutslag, klåda, illamående och diarré.

Under behandlingsfasen med INCIVO/placebo, så var de mest frekvent rapporterade biverkningarna av minst svårighetsgrad 3 i gruppen som fick INCIVO (incidens \geq 1,0%) anemi, hudutslag, trombocytopeni, lymfopeni, klåda och illamående.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Biverkningar av INCIVO presenteras i tabell 3.

Biverkningarna är listade enligt organsystem och frekvens: mycket vanliga (\geq 1/10), vanliga (\geq 1/100, $<$ 1/10), mindre vanliga (\geq 1/1 000, $<$ 1/100), och sällsynta (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvenskategori	Biverkningar från INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin i kombinationsterapi
Infektioner och infestationer	vanliga	oral candidos
Blodet och lymfsystemet	mycket vanliga	Anemi
	vanliga	trombocytopeni ^b , lymfopeni ^b
Endokrina systemet	vanliga	Hypotyroidism
Metabolism och nutrition	vanliga	hyperurikemi ^b , hypokalemi ^b
	mindre vanliga	Gikt
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	dysgeusi, synkope
Ögon	mindre vanliga	Retinopati
Magtarmkanalen	mycket vanliga	illamående, diarré, kräkningar, hemorrojder, proktalgi
	vanliga	analklåda, rektalblödningar, analfissurer
	mindre vanliga	proktit, pankreatit
Lever och gallvägar	vanliga	hyperbilirubinemi ^b
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	klåda, hudutslag
	vanliga	eksem, ansiktssvullnad, exfoliativa hudutslag
	mindre vanliga	läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), urtikaria

	sällsynta	SJS, TEN, erythema multiforme
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	ökad nivå av kreatinin ^b , prerenal azotemi med eller utan akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	perifert ödem, produkten smakar onormalt

^a de placebokontrollerade fas II- eller fas III-studierna (poolade data) inkluderade 1 346 HCV-infekterade patienter

^b incidenserna baserade på biverkningsrapporteringsfrekvenser (se vidare *Avvikande laboratorievärden* nedan)

I analysen av en ytterligare studie, studie C211, var säkerhetsprofilen hos kombinationsbehandling med INCIVO 1 125 mg två gånger dagligen likartad säkerhetsprofilen hos patienter som fått kombinationsbehandling med INCIVO 750 mg var 8:e timme. Inga nya säkerhetsfynd identifierades.

Avvikande laboratorievärden

Utvalda avvikande laboratorievärden av minst måttlig intensitet (\geq grad 2), som representerar en försämring jämfört med baselinevärdet och som är bedömda som biverkningar observerade hos HCV-infekterade patienter som fått INCIVO-kombinationsbehandling från data poolade från de placebokontrollerade fas II- och fas III-prövningarna presenteras i tabellen nedan.

Tabell 4: Utvalda avvikande laboratorievärden (DAIDS^a grad \geq 2) som representerar en försämring från baselinevärdet och som betraktas som biverkningar hos HCV-infekterade patienter behandlade med INCIVO kombinationsbehandling från poolade data från de placebo-kontrollerade fas II- och fas III-studierna				
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
Ökning^b				
	urinsyra	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($>$ 15,0 mg/dl)
	bilirubin	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% ($>$ 5,0 x ULN)
	totalt kolesterol	15,4% ($>$ 7,77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2,0% ($>$ 7,77 mmol/l $>$ 300 mg/dl)	NA
	lågdensitetslipoprotein (LDL)	6,9% (4,13– 4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% (\geq 4,91 mmol/l \geq 191 mg/dl)	NA
	kreatinin	0,9% (1,4–1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% ($>$ 3,4 x ULN)
Minskning^b				
	hemoglobin	27,0% (9,0-9,9 g/dl eller någon minskning 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl eller någon minskning \geq 4,5 g/dl)	1,1% ($<$ 7,0 g/dl)
	trombocytantal	24,4% (50 000– 99 999/mm ³)	2,8% (25 000– 49 999/mm ³)	0,2% ($<$ 25 000/mm ³)
	absolut lymfocytantal	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% ($<$ 350/mm ³)
	kalium	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($<$ 2,0 mEq/l)

NA = Not applicable, ej tillämpligt

^a Tabell framtagen av The Division of AIDS för allvarlighetsgradering av biverkningar hos vuxna och barn (DAIDS, version 1.0, December 2004) användes i de poolade laboratoriedataseten.

^b Incidensen beräknades genom antalet patienter för varje parameter.

De flesta laboratorievärden återgår till de nivåer som ses vid användning av peginterferon alfa och ribavirin vid vecka 24, förutom trombocyter som fortfarande är på lägre nivå än vad som ses vid behandling med peginterferon alfa och ribavirin fram till vecka 48 (se avsnitt 4.4).

Förhöjda nivåer av urinsyra i serum inträffar mycket ofta under behandling med INCIVO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Efter att behandlingen med INCIVO upphört, minskar normalt nivåerna av urinsyra under de följande 8 veckorna och är jämförbara med de som ses hos patienter som endast fått peginterferon alfa och ribavirin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudutslag

Allvarliga, potentiellt livshotande och dödliga hudreaktioner har rapporterats vid kombinationsbehandling med INCIVO, inklusive DRESS, SJS och TEN (se avsnitt 4.4). I placebokontrollerade fas II- och fas III-prövningar så ökade den totala incidensen och svårighetsgraden av hudutslag när INCIVO gavs tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin. Under behandling med INCIVO rapporterades hudutslag (alla grader av allvarlighet) hos 55% av patienterna som fick INCIVO kombinationsbehandling och hos 33% av patienterna som fick peginterferon alfa och ribavirin.

Mer än 90% av hudutslagen var av mild eller måttlig allvarlighetsgrad. Utslagen rapporterades vid kombinationsbehandling med INCIVO bedömdes vanligen som ett exengetöst hudutslag med klåda och omfattade mindre än 30% av kroppsytan. Hälften av hudutslagen uppträdde under de första 4 veckorna, men utslag kan uppträda när som helst under kombinationsbehandling med INCIVO. Det är inte nödvändigt att avbryta kombinationsbehandlingen med INCIVO vid milda och medelsvåra hudutslag.

Se avsnitt 4.4 för rekommendationer angående övervakning av hudutslag och avbrytande av behandling med INCIVO, peginterferon alfa och ribavirin. Patienter som får lindriga till medelsvåra hudutslag bör övervakas avseende tecken på progression, vilket dock varit ovanligt (under 10%). I kliniska studier fick majoriteten av patienterna antihistaminer och topikala kortikosteroider. Förbättring av hudutslagen sker efter att behandlingen med INCIVO är avslutad eller avbruten, dock kan det ta flera veckor för hudutslagen att läka ut.

Anemi

I placebokontrollerade fas II- och fas III-studier rapporterades anemi (alla grader av allvarlighet) hos 32,1% av patienterna som fick INCIVO-kombinationsbehandling och hos 14,8% av patienterna som fick peginterferon alfa och ribavirin. Dosreduktion av ribavirin användes för att hantera anemin. 21,6% av patienterna som fick kombinationsbehandling med INCIVO krävde dossänkning av ribavirin på grund av anemi, jämfört med 9,4% av patienterna som endast fick peginterferon alfa och ribavirin. Erytropoesstimulerande läkemedel var generellt sett inte tillåtna och användes hos endast 1% av patienterna i de kliniska fas II- och fas III-prövningarna. I de placebo-kontrollerade fas II- och fas III-prövningarna rapporterades transfusioner under INCIVO/placebo-behandlingsfasen hos 2,5% av patienterna som fick INCIVO kombinationsbehandling och hos 0,7% av patienterna som enbart fick peginterferon alfa och ribavirin. Antalet transfusioner över hela studieperioden var 4,6% respektive 1,6%. I placebokontrollerade fas II- och fas III-prövningar avbröt 1,9% av patienterna behandlingen med enbart INCIVO på grund av anemi och 0,9% av patienterna avbröt kombinationsbehandlingen med INCIVO på grund av anemi, detta jämfört med 0,5% bland de som enbart fick peginterferon alfa och ribavirin (se avsnitt 4.4).

Anorektala symtom

I kliniska prövningar var de flesta av dessa biverkningar (t ex hemorrojder, anorektala obehag, analklåda och rektalsveda) milda till medelsvåra, mycket få av dessa ledde till avbrytande av behandlingen och symtomen försvann efter avslutad behandling med INCIVO.

Patienter samtidigt infekterade med HIV-1

Den totala säkerhetsprofilen för INCIVO hos samtidigt HCV/HIV-1 co-infekterade patienter (som antingen inte stod på antiretroviral HIV-behandling eller på antiretroviral behandling), liknade

säkerhetsprofilen hos patienter infekterade med enbart HCV, med undantag för patienter som fick atazanavir/ritonavir vilka ofta upplevde en övergående ökning av indirekta bilirubinnivåer (omfattande grad 3 till 4) under vecka 2, vilket gick tillbaka till nära baseline vid vecka 12 (se avsnitt 4.4).

Levertransplanterade patienter utan cirros

Den totala säkerhetsprofilen för INCIVO hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna HCV-1-infekterade levertransplanterade patienter som stått på en stabil regim med de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus eller ciklosporin A liknade i allmänhet säkerhetsprofilen för INCIVO hos patienter utan levertransplantation i anamnesen, även om anemi rapporterades oftare (55,4% jämfört med 32,1% i sammanslagna säkerhetsdata från fas II-III) under behandlingsfasen med INCIVO. Vid insättning av behandling med INCIVO användes en lägre startdos av ribavirin (600 mg/dag) för att behandla anemi. Under den totala behandlingsfasen minskades ribavirindosen ytterligare hos 36,5% av patienterna, 41,9% fick erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) och 21,6% fick blodtransfusioner (se avsnitt 4.4 och 4.5, Immunosuppressiva läkemedel).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av INCIVO hos barn i åldrarna < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta dokumenterade INCIVO-dosen är 1 875 mg var 8:e timme under 4 dagar hos friska frivilliga. I denna studie rapporterades följande vanliga biverkningar oftare för behandlingen med 1 875 mg var 8:e timme jämfört med 750 mg var 8:e timme: illamående, huvudvärk, diarré, minskad aptit, dysgeusi och kräkningar.

Ingen specifik antidot finns tillgänglig vid överdosering med INCIVO. Behandling av en överdosering med INCIVO består av allmän understödjande behandling inklusive kontroll av vitala tecken och observation av patientens kliniska status. Om det anses motiverat kan eliminering av icke absorberad aktiv substans uppnås genom kräkningar eller magsköljning. Magsköljning ska utföras bara om detta kan ske inom en timme efter intag. Tillförsel av medicinskt kol kan också användas som metod för att avlägsna icke absorberad aktiv substans.

Det är inte känt om telaprevir är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Direktverkande antivirala, ATC-kod: J05AE11.

Verkningsmekanism

Telaprevir är en hämmare av HCV NS3•4A serinproteas, vilket är essentiellt för virusreplikation.

In vitro-studier

Telaprevirs aktivitet gentemot HCV

I ett HCV subtyp 1b replicon-test var telaprevirs IC₅₀-värde 0,354 µM för vildtyps HCV, vilket var i paritet med ett IC₅₀ på 0,28 µM i ett subtyp 1a test för infektiöst virus.

Resistens

HCV-varianter associerade med virologisk svikt eller relaps vid behandling utvärderades med hjälp av

riktad mutagenes i HCV replicon-testet. Varianterna V36A/M, T54A/S, R155K/T, och A156S var förenade med en lägre grad av *in vitro*-resistens mot telaprevir (3- till 25-faldig ökning av IC₅₀-värdet för telaprevir) och A156V/T och V36M+R155K varianterna gav högre grad av *in vitro*-resistens mot telaprevir (> 25-faldig ökning av IC₅₀-värdet för telaprevir). Replicon-varianter genererade från sekvenser med ursprung i patienter visade liknande resultat.

Replikationskapaciteten *in vitro* hos telaprevirresistenta varianter var lägre än hos vildtypsvirus.

Korsresistens

Telaprevirresistenta varianter testades för korsresistens mot representativa proteashämmare i HCV replicon-systemet. Replika med enstaka substitutioner vid position 155 eller 156 och dubbla varianter med substitutioner på positionerna 36 och 155 visade korsresistens mot alla testade proteashämmare inom ett brett intervall av känslighet. Alla studerade telaprevirresistenta varianter förblev fullt känsliga för interferon alfa, ribavirin och representativa HCV nukleosid och icke-nukleosid polymerashämmare i replicon-systemet. Det finns inga kliniska data från patienter som re-behandlas efter att ha sviktat på en HCV NS3-4A-proteashämmarbaserad terapi, t.ex telaprevir. Inte heller finns det data på upprepade behandlingsomgångar med telaprevir.

Kliniska virologistudier

I kliniska fas II- och fas III-prövningar med telaprevir var det sällsynt med behandlingsnaiva patienter och patienter med tidigare behandlingssvikt där telaprevirresistenta varianter dominerade vid baseline (före behandling), (V36M, T54A och R155K < 1% och T54S 2,7%). Dominerande resistens vid baseline utesluter inte framgångsrik behandling med telaprevir, peginterferon alfa och ribavirin. Inverkan av dominerande telaprevir-resistenta varianter vid baseline är troligen störst hos patienter med dåligt behandlingssvar på interferon, som t ex hos tidigare null-responders.

Totalt 215 av 1 169 patienter behandlade med T12/PR (TNC1V0 i 12 veckor tillsammans med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor) i en klinisk fas III-studie uppvisade virologisk svikt under behandling (n = 125) eller relaps (n = 90). Baserat på populationssekvensanalyser av HCV hos dessa 215 patienter, upptäcktes uppkomst av telaprevirresistenta HCV-varianter hos 105 (84%) av de med virologisk svikt och hos 55 (61%) av dem med relaps. Vildtypsvirus påvisades hos 15 (12%) av patienterna med virologisk svikt och hos 24 (27%) av dem med relaps. HCV-sekvenseringsdata fanns inte tillgängliga för 16 (7%) patienter. Sekvensanalys av telaprevirresistenta varianter ledde till identifiering av substitutioner på 4 positioner i regionen för NS3 4A-proteas, vilket stämmer överens med verkningsmekanismen för telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T och A156S/T/V). I fas III-studien C211 var det ingen skillnad i typen av uppkomna varianter mellan patienter som fick telaprevir 1 125 mg två gånger dagligen och patienter som fick telaprevir 750 mg var 8:e timme. Liknande andelar patienter i båda behandlingsgrupperna hade telaprevirresistenta varianter vid tiden för svikt. Virologisk svikt under behandling med telaprevir var främst förknippad med höggradigt resistenta varianter och relaps var oftast associerat med låggradigt resistenta varianter eller vildtypsvirus.

Patienter med HCV-genotyp-1a uppvisade övervägande enkel- och kombinationsvarianter av V36M och R155K, medan patienter med HCV-genotyp-1b huvudsakligen uppvisade varianterna V36A, T54A/S, och A156S/T/V. Denna skillnad beror sannolikt på den högre genetiska barriären för V36M och R155K substitutionerna hos genotyp-1b än hos genotyp-1a. Bland patienter som behandlades med telaprevir var virologisk svikt vanligare hos patienter med genotyp-1a än med genotyp-1b och vanligare hos tidigare null-responders jämfört med andra populationer (behandlingsnaiva, tidigare relapsers och tidigare partial responders, se avsnitt 5.1, Klinisk erfarenhet, Effekt hos tidigare behandlade vuxna).

Resistensprofilen som observerades i studie HPC3008 hos HCV/HIV-1 co-infekterade patienter liknade resistensprofilen hos patienter infekterade med enbart HCV.

Resistensprofilen som observerades i studie HPC3006 hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna HCV-1-infekterade levertransplanterade patienter som stod på stabil behandling med de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus eller ciklosporin A liknade resistensprofilen hos

HCV-infekterade patienter utan levertransplantat.

Uppföljningsanalys av INCIVO-behandlade patienter som inte fick bestående virologiskt svar (SVR) visade att populationen av vildtypsvirus ökade och populationen med telaprevirresistenta varianter blev med tiden omätbara efter avslutad telaprevirbehandling. Bland 255 tidigare obehandlade eller tidigare behandlade patienter från fas III-studierna 108, 111 och C216, hos vilka telaprevirresistenta varianter hade uppkommit under behandlingen, hade 152 (60%) av patienterna inte längre några resistenta varianter påvisbara vid populationssekvensering (medianvärde på uppföljningstid: 10 månader). Av de 393 resistenta varianterna påvisade hos de 255 patienterna så kunde 68% av NS3-36, 84% av NS3-54, 59% av NS3-155, 86% av NS3-156, och 52% av NS3-36M+NS3-155K inte längre detekteras.

I en uppföljande studie på 98 behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare sviktat på behandling med INCIVO i en fas II- eller fas III-studie och som inte uppnådde SVR, kunde telaprevirresistenta varianter inte längre påvisas hos 85% (83/98) av patienterna (medianvärde på uppföljningstid: 27,5 månader). Klonal sekvenseringsanalys av en undergrupp av patienter som i populationssekvensering hade vildtyps-HCV (n = 20), där man jämförde frekvensen av resistenta varianter före behandling med telaprevir och vid uppföljning, visade att populationen av HCV-varianter hos alla patienter hade återgått till nivåerna som var före behandling. Mediantiden för telaprevirresistenta varianter att bli odetekterbara i populationssekvensering var längre för varianterna NS3-36 (6 månader), NS3-155 (9 månader) och NS3-36M+NS3-155K (12 månader) som observerades främst hos patienter med genotyp 1a än för varianterna NS3-54 (2 månader) och NS3-156 (3 månader) som observerades främst hos patienter med genotyp 1b.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av INCIVO hos patienter med kronisk hepatit C av genotyp-1 har utvärderats i fyra fas III-studier: tre på behandlingsnaiva patienter och en på tidigare behandlade patienter (relapsers, partial responders och null-responders). Patienterna i dessa studier, 108, 111, och C216 hade kompenserad leversjukdom, detekterbart HCV-RNA och leverhistopatologi förenlig med kronisk hepatit C. Om inget annat anges gavs INCIVO i en dos på 750 mg var 8:e timme, peginterferon alfa-2a gavs i en dos på 180 µg/vecka och ribavirin gavs i en dos på 1 000 mg/dag (patienter som vägde < 75 kg) eller 1 200 mg/dag (patienter som vägde ≥ 75 kg). Plasmanivåerna av HCV-RNA mättes med COBAS® TaqMan® HCV-test (version 2.0) avsett för användning i High Pure System. Denna analys hade en nedre kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

I beskrivningen av fas III-studieresultat för studierna 108, 111 och C216 baserades definitionen av SVR, vilket betraktades som virologiskt botad, på bestämningen av HCV RNA inom besöksintervallet vid studievecka 72, där sista mätningen i intervallet användes. I de fall där data saknades vid vecka 72 användes den sista HCV RNA-mätningen från vecka 12 eller senare under uppföljningen. Vidare användes kvantifieringsgränsen 25 IE/ml för att bestämma SVR.

I beskrivningen av fas III-studieresultat för studierna C211, HPC3008 och HPC3006 baserades definitionen av SVR12, vilket betraktades som virologiskt botad, på bestämningen av HCV-RNA under kvantifieringsgränsen (25 IE/ml) där sista mätningen i besöksintervallet vid 12 veckor efter planerat behandlingsavslut användes.

Effekt hos behandlingsnaiva vuxna

Studie C211

Studie C211 var en randomiserad, öppen, fas-III studie utförd på behandlingsnaiva patienter vilka randomiserades till en av två behandlingsgrupper: INCIVO 750 mg var 8:e timme [T12(q8h)/PR] eller INCIVO 1 125 mg två gånger dagligen [T12(b.i.d.)/PR] i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Det primära syftet var att visa non-interferiority för T12(b.i.d.)/PR jämfört med T12(q8h)/PR. Alla patienter fick 12 veckors behandling med INCIVO i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Vid vecka 12 avslutades INCIVO-behandlingen och patienterna fortsatte behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Den totala behandlingstiden bestämdes baserat på patientens individuella virala svar under behandlingen. Om en patient uppnådde odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 blev den totala behandlingstiden 24 veckor, annars var den

totala behandlingstiden 48 veckor.

De 740 deltagande patienterna hade en medianålder på 51 år (intervall: 18 till 70), 60% av patienterna var män, 21% hade ett BMI ≥ 30 kg/m², 5% var svarta, 2% var asiater, 85% hade baselinenivåer av HCV-RNA $\geq 800\,000$ IE/ml, 15% hade överbryggande fibros, 14% hade cirros, 57% hade HCV genotyp-1a och 43% hade HCV genotyp-1b.

Andelen patienter med SVR12 i T12(b.i.d.)/PR -gruppen var 74% (274/369) jämfört med 73% (270/371) i T12(q8h)/PR-gruppen, med 95% konfidensintervall för skillnaden: -4,9%, 12,0%. Den nedregränsen för 95% CI (-4,9%) var större än den förutbestämda non-inferioritymarginalen på -11% och därmed kunde man påvisa non-inferiority för T12(b.i.d.)/PR jämfört med T12(q8h)/PR. Tabell 5 visar svarsfrekvens för T12(b.i.d.)/PR-gruppen och T12(q8h)/PR-gruppen.

Behandlingsutfall	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
Odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
Odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR hos patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR hos patienter som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12	45% (56/125)	45% (61/137)
Patienter utan SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Virologisk svikt vid behandling ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Relaps ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Övrigt ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg två gånger dagligen i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg var 8:e timme i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor

^a Patienter med planerad behandlingstid totalt 24 veckor.

^b Virologisk svikt vid behandling inkluderar patienter som uppnådde ett i protokollet definierat stoppkriterium och/eller hade ett virusgenombrott.

^c Relaps definierades som att ha mindre än 25 IE/ml vid planerad avslutad behandling följt av HCV-RNA ≥ 25 IE/ml vid den sista observationen inom uppföljningsintervallet för SVR. Nämnaren för beräkning av återfallsfrekvens representerar andelen patienter med ett svar vid slutet av behandlingen (HCV-RNA < 25 IE/ml).

^d Övrigt inkluderar patienter med detekterbart HCV-RNA vid planerad avslutad behandling men utan virusgenombrott och patienter med avsaknad av SVR-bedömning vid planerad uppföljning.

Tabell 6 visar frekvens av SVR utifrån IL28B-genotyp och stadium av leverfibros vid baseline.

Undergrupp	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B-genotyp		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Leverfibros vid baseline		
Ingen fibros eller minimal fibros	80% (138/172)	79% (140/177)
Portal fibros	79% (75/95)	80% (68/85)
Överbryggande fibros	67% (32/48)	64% (38/59)
Cirros	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1 125 mg två gånger dagligen i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor;
 T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg var 8:e timme i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor

Studie 108 (ADVANCE)

Studie 108 var en randomiserad, dubbelblind, med parallella grupper, placebokontrollerad fas III-studie utförd på behandlingsnaiva patienter. INCIVO gavs under de första 8 veckorna av behandlingen (T8/PR-regim) eller de första 12 veckorna av behandlingen (T12/PR-regim) i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i antingen 24 eller 48 veckor. Patienter som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och vecka 12 fick 24 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin medan patienter som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och vecka 12 fick 48-veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin. Kontrollbehandlingen (Pbo/PR) hade en bestämd behandlingsduration på 48 veckor, med matchande placebo för telaprevir under de första 12 veckorna och peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

De 1 088 deltagande patienterna hade en medianålder på 49 år (intervall: 18 till 69), 58% av patienterna var män, 23% hade ett BMI ≥ 30 kg/m², 9% var svarta, 11% var latinamerikaner, 77% hade baselinenivåer av HCV-RNA $\geq 800\ 000$ IE/ml, 15% hade överbryggande fibros, 6% hade cirros, 59% hade HCV genotyp-1a och 40% hade HCV genotyp-1b.

Andelen patienter med SVR i T8/PR-gruppen var 72% (261/364) ($P < 0,0001$ jämfört med Pbo/PR48-gruppen). Tabell 7 visar svarsfrekvens på behandling för den rekommenderade T12/PR-gruppen och Pbo/PR48-gruppen.

Behandlingsutfall	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
Odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR hos eRVR-patienter	92% (195/212)	93% (27/29)
Icke-eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR hos icke-eRVR-patienter	60% (90/151)	42% (139/332)
HCV-RNA < 25 IE/ml vid behandlingens slut	82% (299/363)	62% (225/361)
Relaps	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor;

Pbo/PR: placebo i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor

^a $P < 0,0001$: T12/PR jämfört med Pbo/PR48. Skillnaden i SVR-frekvens (95% konfidensintervall) mellan T12/PR- och Pbo/PR-grupperna var 33 (26, 39).

^b 95% konfidensintervall

Frekvenserna av SVR var högre (absolut skillnad på minst 28%) för T12/PR-gruppen än för Pbo/PR48-gruppen i alla undergrupper indelade efter kön, ålder, ras, etnicitet, BMI, subtyp av HCV-genotyp, utgångsnivåer av HCV-RNA (< 800 000, $\geq 800\ 000$ IE/ml) och omfattningen av leverfibros. Tabell 8 visar frekvensen av SVR utifrån undergrupper av patienter.

Undergrupp	T12/PR	Pbo/PR
Män	78% (166/214)	46% (97/211)
Ålder 45 till ≤ 65 år	73% (157/214)	39% (85/216)
Svarta	62% (16/26)	29% (8/28)
Latinamerikaner	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Baseline HCV-RNA $\geq 800\ 000$ IE/ml	77% (215/281)	39% (109/279)

HCV genotyp-1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotyp-1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Grad av leverfibros vid baseline		
Ingen fibros, minimal fibros, eller portal fibros	82% (237/290)	49% (140/288)
Överbryggande fibros	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirros	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor.

Pbo/PR: placebo i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Studie 111 (ILLUMINATE)

Studie 111 var en fas-III, randomiserad, öppen studie på behandlingsnaiva patienter. Studien var utformad för att jämföra frekvensen av SVR hos patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 som behandlats med INCIVO i 12 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i antingen 24 veckor (T12/PR24) eller 48 veckor (T12/PR48). Patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12, randomiserades vid vecka 20 till att få behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin under antingen 24 veckor eller 48 veckor. Den primära utvärderingen gällde non-inferiority, med en marginal på -10,5% för 24-veckorsregim jämfört med 48-veckorsregim hos patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12.

De 540 deltagande patienterna hade en medianålder på 51 år (intervall: 19 till 70), 60% av patienterna var män, 32% hade ett BMI ≥ 30 kg/m², 14% var svarta, 10% var latinamerikaner, 82% hade baselinenivåer av HCV-RNA > 800 000 IE/ml, 16% hade överbryggande fibros, 11% hade cirros, 72% hade HCV genotyp-1a och 27% hade HCV genotyp-1b.

Totalt 352 (65%) patienter hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12. Tabell 9 visar svarsfrekvensen på behandling. Hos patienter som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 fanns det ingen ytterligare vinst med en förlängning av behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin till 48 veckor (skillnad i frekvens av SVR på 2%; 95% konfidensintervall: -4%, 8%).

Behandlingsutfall	Patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12		T12/PR Alla patienter ^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
HCV-RNA < 25 IE/ml vid behandlingens slut	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Relaps	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 veckor.

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

^a "Alla patienter" inkluderar 322 patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 och 218 övriga patienter som behandlats i studien (118 som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 och 100 som avbröt medverkan i studien före vecka 20, då randomiseringen ägde rum).

^b 95% konfidensintervall

Frekvensen av SVR för svarta patienter var 62% (45/73). Tabell 10 visar SVR-frekvensen i förhållande till omfattningen av leverfibros vid baseline.

Undergrupp	Patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12		T12/PR Alla patienter ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Ingen fibros, minimal fibros eller portal fibros	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Överbryggande fibros	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)

Cirros	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)
--------	-------------	-------------	-------------

T12/PR24: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 veckor.

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

^a "Alla patienter" inkluderar 322 patienter med odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12, och 218 övriga patienter som behandlats i studien (118 som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 samt 100 som avbröt sin medverkan i studien före vecka 20, då randomiseringen ägde rum)

Effekt hos tidigare behandlade vuxna

Studie C216 (REALIZE)

Studie C216 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III-studie på patienter som inte uppnådde SVR vid tidigare behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin eller peginterferon alfa-2b och ribavirin. I studien deltog tidigare relapsers (patienter med odetekterbart HCV-RNA vid slutet av en behandling baserad på pegylerat interferon, men med detekterbara nivåer av HCV-RNA inom 24 veckors uppföljning) och tidigare non-responders (patienter som inte hade odetekterbart HCV-RNA under eller vid slutet av en tidigare behandlingsomgång på minst 12 veckor). Patientgruppen non-responders bestod av 2 undergrupper: tidigare partial responders (HCV-RNA-minskning som är större än eller lika med 2 log₁₀ vid vecka 12, men som inte hade odetekterbart HCV-RNA vid behandlingens slut med peginterferon och ribavirin) och tidigare null-responders (HCV-RNA-minskning som är mindre än 2 log₁₀ vid vecka 12 vid tidigare behandling med peginterferon och ribavirin).

Patienterna randomiserades i ett 2:2:1 förhållande till en av tre behandlingsgrupper: samtidig start (T12/PR48): INCIVO från dag 1 till och med vecka 12, fördröjd start (T12(DS)/PR48): INCIVO från vecka 5 till och med vecka 16, Pbo/PR48: placebo till och med vecka 16. Alla behandlingsregimer hade en behandlingstid på 48 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin.

De 662 deltagande patienterna hade en medianålder på 51 år (intervall: 21 till 70), 70% av patienterna var män, 26% hade ett BMI \geq 30 kg/m², 5% var svarta, 11% var latinamerikaner, 89% hade baseline nivåer av HCV-RNA > 800 000 IE/ml, 22% hade överbyggande fibros, 26% hade cirros, 54% hade HCV genotyp-1a och 46% hade HCV genotyp-1b.

Frekvensen SVR i T12(DS)/PR-gruppen var 88% (124/141) för tidigare relapsers, 56% (27/48) för tidigare partial responders och 33% (25/75) för tidigare null-responders. Tabell 11 visar svarsfrekvensen på behandling i studiearmarna för den rekommenderade samtidiga behandlingsstarten (T12/PR48) och för Pbo/PR48.

Behandlingsutfall	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Tidigare relapsers ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Tidigare partial responders ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Tidigare null-responders ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV-RNA < 25 IE/ml vid behandlingens slut		
Tidigare relapsers	87% (126/145)	63% (43/68)
Tidigare partial responders	73% (36/49)	15% (4/27)
Tidigare null responders	39% (28/72)	11% (4/37)
Relapse		
Tidigare relapsers	3% (4/126)	63% (27/43)
Tidigare partial responders	17% (6/36)	0% (0/4)
Tidigare null responders	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor följt av placebo i 4 veckor, i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Pbo/PR48: placebo i 16 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

^a $P < 0,001$, T12/PR jämfört med Pbo/PR48. Skillnaden i frekvens av SVR (95% konfidensintervall) mellan T12/PR- och Pbo/PR-grupperna var 63 (51, 74) för tidigare relapsers, 46 (27, 66), för tidigare partial responders och 26 (13, 39) för tidigare null-responders.

^b 95% konfidensintervall

För alla populationer i studien (tidigare relapsers, tidigare partial responders och tidigare null-responders) var SVR-frekvensen högre för T12/PR-gruppen än för Pbo/PR48-gruppen i alla undergrupper indelade efter kön, ålder, ras, etnicitet, BMI, subtyp av HCV-genotyp, utgångsnivå av HCV-RNA och omfattning leverfibros. Tabell 12 visar SVR-frekvenserna i förhållande till omfattningen av leverfibros.

Omfattning av leverfibros	T12/PR	Pbo/PR48
Tidigare relapsers		
Ingen eller minimal fibros eller portal fibros	84% (68/81)	32% (12/38)
Överbryggande fibros	86% (31/36)	13% (2/15)
Cirros	82% (23/28)	7% (1/15)
Tidigare partial responders		
Ingen eller minimal fibros eller portal fibros	79% (19/24)	18% (3/17)
Överbryggande fibros	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirros	53% (6/18)	20% (1/5)
Tidigare null-responders		
Ingen eller minimal fibros eller portal fibros	31% (9/29)	6% (1/18)
Överbryggande fibros	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirros	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor följt av placebo i 4 veckor, i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Pbo/PR48: placebo under 16 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor.

Tabell 13 visar SVR-frekvenserna i förhållande till behandlingssvaret vecka 4 ($< 1 \log_{10}$ eller $\geq 1 \log_{10}$ minskning av HCV RNA) för tidigare partial responders och för tidigare null responders i T12(DS)/PR48-gruppen.

Tidigare behandlingssvar	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	$< 1 \log_{10}$ minskning av HCV RNA vid vecka 4	$\geq 1 \log_{10}$ minskning av HCV RNA vid vecka 4
Tidigare partial responders	56% (10/18)	63% (17/27)
Tidigare null responders	15% (6/41)	54% (15/28)

^a inkluderar bara data på patienter som hade vecka 4 HCV RNA tillgängligt

Studie 106 och studie 107

Studie 106 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas II-studie som omfattade patienter som hade sviktat på tidigare behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin eller peginterferon alfa-2b och ribavirin. Bland tidigare relapsers i T12/PR24-gruppen som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 av behandlingen var SVR-frekvensen 89% (25/28) och relapsfrekvensen var 7%.

Studie 107 var en öppen, förlängningsstudie (rollover) för patienter som behandlades i kontrollgruppen (placebo, peginterferon alfa-2a och ribavirin) i en fas II-studie med telaprevir och som inte uppnådde SVR i denna fas II-studie. Bland tidigare relapsers i behandlingsgruppen T12/PR24, som hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4 och 12 av behandlingen, var SVR-frekvensen 100% (24/24).

Användning av peginterferon alfa-2a eller -2b

Två typer av peginterferon alfa (2a och 2b) har studerats på behandlingsnaiva patienter i den öppna randomiserade fas IIa studien C208.

Alla patienter fick 12 veckors behandling med INCIVO i kombination med standardbehandling med peginterferon alfa/ribavirin. Patienterna randomiserades till 1 av 4 behandlingsgrupper:

- INCIVO 750 mg var 8:e timme med peginterferon alfa-2a 180 µg/vecka och ribavirin 1 000 mg/dag eller 1 200 mg/dag
- INCIVO 750 mg var 8:e timme med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka och ribavirin 800 mg/dag eller 1 200 mg/dag
- INCIVO 1 125 mg var 12:e timme med peginterferon alfa-2a 180 µg/vecka och ribavirin 1 000 mg/dag eller 1 200 mg/dag
- INCIVO 1 125 mg var 12:e timme med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka och ribavirin 800 mg/dag eller 1 200 mg/dag

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b och ribavirin användes i enlighet med relevant produktresumé. Vid vecka 12 avslutades behandlingen med INCIVO och patienterna fortsatte med endast standardbehandling. 73,8% (59/80) av patienterna i den poolade peginterferon alfa-2a-gruppen uppfyllde kriterierna (odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 t.o.m. vecka 20) för den förkortade 24-veckors peginterferon/ribavirin-behandlingsperioden, jämfört med 61,7% (50/81) av patienterna i den poolade peginterferon-alfa-2b-gruppen.

	T12P(2a)R48 N = 80	T12P(2b)R48 N = 81
Behandlingsutfall	(%) n/N	(%) n/N
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Viralt genombrott	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Relaps	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO i 12 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 24 eller 48 veckor

T12/P(2b)R48: INCIVO i 12 veckor i kombination med peginterferon alfa-2b och ribavirin i 24 eller 48 veckor

^a 95% konfidensintervall för differensen var (-10,8, 12,1)

^b Nämnaren var antalet patienter med odetekterbart HCV-RNA vid behandlingens slut.

Långtids effektdata

Studie 112 (EXTEND)

En 3 årig uppföljningsstudie på patienter som uppnådde SVR efter en INCIVO-baserad behandling, visade att > 99% (122/123) av patienterna bibehöll sin SVR-status genom hela uppföljningsperioden (median uppföljningstid: 22 månader).

Effekt hos vuxna med HCV/HIV-1 co-infektion

Studie 110

Studie 110 var en fas II randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utförd på patienter med kronisk genotyp 1 HCV/HIV co-infektion vilka var behandlingsnaiva för hepatit C. Antingen stod patienterna inte på någon antiretroviral behandling (CD4-tal \geq 500 celler/mm³) eller så hade de stabilt kontrollerad HIV (HIV RNA < 50 kopior/ml, CD4-tal \geq 300 celler/mm³) under behandling med efavirenz eller atazanavir/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat och emtricitabin eller lamivudin. Patienterna randomiserades till 12 veckor med INCIVO (750 mg var 8:e timme om taget i kombination med atazanavir/ritonavir, tenofovirdisoproxilfumarat och emtricitabin eller lamivudin, ELLER 1 125 mg var 8:e timme om taget i kombination med efavirenz, tenofovirdisoproxilfumarat, och emtricitabin) eller placebo. Alla patienter fick peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor. Femtiofem patienter av 60 fick ribavirin i en fast dos med 800 mg/dag och de resterande 5 patienterna fick en viktbaserad ribavirindos. Vid baseline hade 3 (8%) av patienterna

överbryggande fibros och 2 (5%) av patienterna cirros i gruppen med T12/PR48. I gruppen med Pbo/PR hade 2 (9%) av patienterna överbryggande fibros vid baseline och inga patienter hade cirros vid baseline. Tabell 15 visar svarsfrekvenserna för armarna T12/PR48 och Pbo/PR48. Svarsfrekvensen i Pbo/PR-armen var högre än det som sågs i andra kliniska studier med peginterferon biterapi (historiska SVR frekvenser < 36%).

Behandlingsutfall	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Total SVR12-frekvens ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Patienter på en efavirenz-baserad behandling	69% (11/16)	50% (4/8)
Patienter på en atazanavir/ritonavir-baserad behandling	80% (12/15)	50% (4/8)
Patienter utan antiretroviral behandling	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor; Pbo/PR: placebo i 12 veckor med peginterferon alfa-2a och ribavirin i 48 veckor

^a HCV RNA < 25 IE/ml i besöksintervallet vecka 12 under uppföljningsfasen

Studie HPC3008

Studie HPC3008 var en öppen, fas IIIb-studie utförd på patienter med kronisk genotyp 1 HCV/HIV-1 co-infektion som var behandlingsnaiva för hepatit C eller som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med peginterferon alfa (2a eller 2b) och ribavirin (inklusive tidigare relapsers, tidigare partial responders och tidigare null-responders). Patienterna skulle ha HIV-1 RNA < 50 kopior/ml och CD4-tal > 300 celler/mm³ vid screening. Patienterna fick INCIVO i dosen 750 mg var 8:e timme, med undantag för patienter på en efavirenz-baserad behandling som fick INCIVO i dosen 1 125 mg var 8:e timme. Behandlingsnaiva patienter eller tidigare relapsers utan cirros och som uppnådde eRVR (extended rapid viral response) fick 12 veckors behandling med INCIVO plus peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av 12 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin (total behandlingstid 24 veckor). Behandlingsnaiva patienter och tidigare relapsers som inte uppnådde eRVR, tidigare partial responders och tidigare null-responders och alla patienter med cirros fick 12 veckors behandling med INCIVO plus peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av 36 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin (total behandlingstid 48 veckor). Alla patienter fick ribavirin i en fast dos om 800 mg/dag. Antiretrovirala behandlingar inkluderade efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, efavirenz eller darunavir/ritonavir i kombination med tenofovir eller abakavir och antingen lamivudin eller emtricitabin.

Det primära syftet med studien var att bedöma den antivirala effekten av INCIVO, peginterferon alfa-2a och ribavirin hos HCV/HIV-1 co-infekterade patienter mätt med SVR12.

De 162 deltagande patienterna hade en medianålder på 46 år (intervall: 20 till 67 år); 78,4% av patienterna var män; 6,8% hade ett BMI \geq 30 kg/m²; 4,3% var svarta; 1,9% vara asiater och 87,0% hade HCV RNA-nivåer \geq 800 000 IE/ml; 17,3% hade överbryggande fibros; 13,0% hade cirros; 65,6% hade HCV av genotyp 1a; 33,8% hade HCV av genotyp 1b; 39,5% (n = 64) var HCV behandlingsnaiva; 17,9% (n = 29) var tidigare relapsers; 11,1% (n = 18) var partial responders; 31,5% (n = 51) var tidigare null-responders. Median (intervall) för CD4-tal vid baseline var 451 (277 till 1 551 celler/mm³).

Tabell 16 visar svarsfrekvenser för behandlingsnaiva patienter och behandlingserfarna patienter per undergrupp (behandlingsnaiva, tidigare relapsers och tidigare non-responders).

Tabell 16: Behandlingsresultat för vuxna patienter med HCV-infektion av genotyp 1 och HIV-1 co-infektion i studie HPC3008)			
Behandlingsresultat	Behandlingsnaiva patienter N = 64 % (n/N)	Behandlingserfarna patienter per undergrupp	
		Tidigare relapsers N = 29 % (n/N)	Tidigare non-responders^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 och 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR hos patienter med odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 och 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR hos patienter som inte hade odetekterbart HCV RNA vid vecka 4 och 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (3/15)
SVR-frekvens för patienter med eller utan cirros			
Patienter utan cirros	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Patienter med cirros	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Resultat för patienter utan SVR12			
Virologisk svikt vid behandling ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Relaps ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Övrigt ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Tidigare non-responders inkluderar tidigare partial responders och null-responders.

^b Virologisk svikt vid behandling definierades som ett uppnått virologiskt stoppkriterium och/eller virusgenombrott.

^c Relaps definierades som HCV RNA \geq 25 IE/ml under uppföljningsperioden efter tidigare HCV RNA < 25 IE/ml vid planerad avslutad behandling och ej uppnått SVR12.

^d Övrigt inkluderar patienter med detekterbart HCV RNA vid faktiskt behandlingsavslut men utan virusgenombrott och patienter med avsaknad av HCV RNA-bedömning under planerad uppföljning.

Levertransplanterade patienter

Studie HPC3006 var en öppen, fas III-studie med behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter infekterade med HCV av kronisk genotyp 1 som för första gången fick ett levertransplantat och som stod på en stabil regim med de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus eller ciklosporin A. Inga patienter hade levertransplantat med cirros. Patienterna fick INCIVO i dosen 750 mg var 8:e timme. Alla patienter började med en dos på 600 mg/dag av ribavirin och 180 µg/vecka av peginterferon alfa-2a. Alla patienter fick 12 veckors behandling med INCIVO plus peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av 36 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin (total behandlingstid 48 veckor).

Det primära syftet med studien var att bedöma antiviral effekt hos INCIVO, peginterferon alfa-2a och ribavirin hos HCV-infekterade levertransplanterade patienter mätt med SVR12.

De 74 deltagande patienterna hade en medianålder på 56 år (43 till 68 år); 91,9% av patienterna var män; 24,3% hade ett BMI \geq 30 kg/m²; 1,4% var svarta; 95,9% hade HCV RNA-nivåer \geq 800 000 IE/ml vid baseline; 10,8% hade överbryggande fibros; ingen hade cirros; 38,9% hade HCV av genotyp 1a; 58,3% hade HCV av genotyp 1b; 2,8% hade HCV av genotyp 1d; 21,6% hade IL28B av genotyp CC; 54,1% hade IL28B av genotyp CT; 24,3% hade IL28B av genotyp TT; 28,4% (n = 21) var HCV-behandlingsnaiva; 71,6% (n = 53) var behandlingserfarna [14,9% (n = 11) hade tidigare relapsers; 40,5% (n = 30) var tidigare icke-responders; 16,2% (n = 12) kunde inte klassificeras]; mediantid sedan levertransplantation var 2,5 år (0,6 till 9,5 år); 67,6% (n = 50) fick takrolimus; 32,4% (n = 24) fick ciklosporin A.

Tabell 17 visar total svarsfrekvens hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna levertransplanterade patienter infekterade med HCV av kronisk genotyp 1 och per undergrupp (patienter som fick takrolimus eller ciklosporin A).

Tabell 17: Behandlingsresultat hos levertransplanterade patienter infekterade med HCV av genotyp 1 (Studie HPC3006)			
Behandlingsresultat	Patienter som fick takrolimus N = 50 % (n/N)	Patienter som fick ciklosporin A N = 24 % (n/N)	Alla patienter N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Resultat för patienter utan SVR12			
Alla patienter			
Virologisk svikt vid behandling ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Relaps ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Övrigt ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a Virologisk svikt vid behandling definierades som ett uppnått virologisk stoppkriterium eller virusgenombrott. Notera att det virologiska stoppkriteriet i denna analys av behandlingsresultat är faktiska stoppkriterier, dvs. från dispositions- och exponeringsdata, till skillnad från matematiska stoppkriterier, dvs. från HCV RNA-data.

^b Relaps definierades som detekterbar HCV RNA i plasma från planerad behandlingsslut efter tidigare HCV RNA < 25 IE/ml vid planerad avslutad HCV-behandling och ej uppnått SVR12. Nämnertal är antal patienter med HCV RNA < 25 IE/ml vid planerad avslutad behandling eller avsaknad av HCV RNA-bedömning vid planerad avslutad behandling och HCV RNA < 25 IE/ml under uppföljning från planerad avslutad behandling.

^c Övrigt inkluderar patienter med detekterbart HCV RNA vid faktisk planerad avslutad behandling men som inte uppfyllde definitionen för virologisk svikt vid behandling och patienter med avsaknad av HCV RNA-bedömning under planerad uppföljning.

Kliniska studier av QT-intervallet

I två dubbelblinda randomiserade studier med placebo och aktiv kontroll, som genomfördes för att utvärdera effekten på QT-intervallet, var telaprevir som monoterapi vid en dos på 750 mg var 8:e timme inte förknippat med en kliniskt relevant effekt på QTcF-intervallet. I en av dessa studier utvärderades en telaprevirbehandling med 1 875 mg var 8:e timme och den placebojusterade högsta genomsnittliga ökningen av QTcF var 8,0 millisekunder (90% CI: 5,1-10,9). Plasmakoncentrationerna efter den dos av telaprevir på 1 875 mg var 8:e timme som användes i denna studie var jämförbara med dem som observerats i studier på HCV infekterade patienter som fick telaprevir 750 mg var 8:e timme i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin.

Pediatrik population

Inga studier har genomförts med pediatrika patienter.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för INCIVO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för telaprevir har utvärderats hos vuxna friska försökspersoner och patienter med kronisk HCV-infektion. Telaprevir kan ges oralt med mat som 375 mg tabletter, 1 125 mg två gånger dagligen i 12 veckor, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Alternativt kan telaprevir ges oralt med mat som 375 mg tabletter, 750 mg var 8:e timme i 12 veckor, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Exponering för telaprevir är högre vid samtidig administrering med peginterferon alfa och ribavirin än vid administrering av endast telaprevir.

Exponeringen för telaprevir är jämförbar vid samtidig administrering med antingen peginterferon alfa-2a och ribavirin eller peginterferon alfa-2b och ribavirin.

Absorption

Telaprevir är oralt tillgängligt och absorberas troligen i tunntarmen, inget tyder på absorption i kolon. Maximal plasmakoncentration efter en engångsdos av telaprevir uppnås i allmänhet efter 4-5 timmar. *In vitro*-studier med humana Caco-2-celler indikerade att telaprevir är substrat för P-glykoprotein (P-gp).

Exponeringen för telaprevir var likartad oavsett om den totala dagliga dosen med 2 250 mg administrerades som 750 mg var 8:e timme eller 1 125 mg två gånger dagligen. Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering av telaprevir steady state-exponering var kvoterna av detgeometriskt medelvärdet beräknat med minstakvadratmetoden (90% CI) för 1 125 mg två gånger dagligen jämfört med 750 mg var 8:e timme 1,08 (1,02; 1,13) för $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) för $C_{trough,ss}$ och 1,18 (1,12; 1,24) för $C_{max,ss}$.

Exponeringen för telaprevir ökade med 20% vid intag efter en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll (56 g fett, 928 kcal) jämfört med intag av ett standardmål med normalt kaloriinnehåll (21 g fett, 533 kcal). Jämfört med administrering efter ett standardmål med normalt kaloriinnehåll minskade exponeringen (AUC) med 73% när telaprevir togs på fastande mage, med 26% efter en lågkalorimåltid med hög proteinhalt (9 g fett, 260 kcal) och med 39% efter en lågkalorimåltid med låg fetthalt (3,6 g fett, 249 kcal). Därför bör telaprevir tas tillsammans med mat.

Distribution

Telaprevir är till cirka 59-76% bundet till plasmaproteiner. Telaprevir binder primärt till surt alfa-1-glykoprotein och albumin.

Efter oral administrering beräknades den skenbara distributionsvolymen (V_d) till 252 liter, med en interindividuell variabilitet på 72,2%.

Metabolism

Telaprevir metaboliseras i hög grad i levern genom hydrolysis, oxidation och reduktion. Ett flertal metaboliter kunde hittas i faeces, plasma och urin. Efter upprepad oral administrering var de dominerande telaprevirmetaboliterna R-diastereomerer av telaprevir (30 gånger mindre aktiv), pyrazinsyra samt en metabolit som genomgår reduktion vid alfaketoamidbindningen i telaprevir (ej aktiv).

CYP3A4 svarar delvis för metabolismen av telaprevir. Andra enzymer är också involverade i metabolismen, som till exempel aldo-ketoreduktaser och andra proteolytiska enzymer. Studier med rekombinanta humana CYP-supersomer visade att telaprevir var en CYP3A4-hämmare, och en tids- och koncentrationsberoende hämning av CYP3A4 utövad av telaprevir kunde ses i humana levermikrosomer. Ingen betydelsefull hämning av telaprevir på isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1 observerades *in vitro*. Ingen relevant induktion av telaprevir på CYP1A2, CYP2B6, CYP2C och CYP3A-isoenzymer observerades *in vitro*. Baserat på resultaten av kliniska läkemedelsinteraktionsstudier (till exempel escitalopram, zolpidem, etinylestradiol) kan inte induktion av metaboliska enzymer av telaprevir uteslutas.

In vitro-studier har visat att telaprevir inte är en hämmare av UGT1A9 eller UGT2B7. *In vitro*-studier med rekombinant UGT1A3 antydde att telaprevir kan hämma detta enzym. Den kliniska betydelsen av detta är osäker eftersom samtidig administrering av telaprevir och en singeldos buprenorfin, ett partiellt UGT1A3-substrat, till friska vuxna individer inte resulterade i ökad exponering för buprenorfin. Ingen relevant telaprevir-medierad hämning av alkoholdehydrogenas observerades *in vitro*. Dock testades inte tillräckligt höga koncentrationer för att en intestinal hämning ska kunna uteslutas.

Suppression av telaprevir och VRT-127394 av CYP-zymer som regleras via de nukleära receptorerna CAR, PXR och Ah observerades *in vitro* i humana hepatocyter. Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier med substrat till CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 och UGT1A1, UGT2B7 och UGT1A3 indikerar inte någon relevant effekt på den suppression som

observerades *in vitro*. För andra enzymer och transportörer (t.ex. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) som regleras av samma nukleära receptorer är den potentiella kliniska effekten okänd.

Transportörer

In vitro-studier har visat att telaprevir är en hämmare av OATP1B1 och OATP2B1.

Ingen relevant hämning av den organiska katjontransportören (OCT) OCT2 med telaprevir observerades *in vitro*.

Telaprevir är en svag hämmare av de multiläkemedels- och toxinutdrivande transportörerna (MATE) MATE1 och MATE2-K med en IC₅₀ på 28,3 µM respektive 32,5 µM. Den kliniska relevansen av detta fynd är för närvarande okänd.

Eliminering

Efter administrering av en oral dos på 750 mg ¹⁴C-telaprevir hos friska försökspersoner återfanns 90% av den totala radioaktiviteten i avföring, urin och utandningsluft inom 96 timmar efter dosering. Medianvärdet på återfunnen radioaktivitet från den administrerade radioaktiva dosen var cirka 82% i faeces, 9% i utandningsluft och 1% i urinen. Andelen oförändrad ¹⁴C-telaprevir och VRT-127394 i förhållande till total radioaktivitet återfunnen i faeces var 31,8% respektive 18,7%.

Efter oral administrering uppskattades den skenbara totala clearance (Cl/F) till 32,4 l/h med en intervariabilitet på 27,2%. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden efter en peroral engångsdos av telaprevir 750 mg varierade normalt mellan cirka 4,0 och 4,7 timmar. Vid steady-state var den effektiva halveringstiden ungefär 9-11 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen (AUC) för telaprevir ökade något mer än proportionellt mot dosen efter en engångsdos på 375 mg upp till 1 875 mg tagen tillsammans med mat, möjligen på grund av mättnad av metabolismvägar eller effluxtransportörer.

En ökning av dosen från 750 mg var 8:e timme till 1 875 mg var 8:e timme i en flerdosstudie, resulterade i en mindre än proportionell ökning av exponeringen för telaprevir (dvs cirka 40%).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Data från den pediatrika populationen finns inte tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för telaprevir utvärderades efter administrering av en engångsdos på 750 mg till HCV-negativa patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Medelvärden på C_{max} och AUC för telaprevir var 10% respektive 21% högre jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Telaprevir metaboliseras huvudsakligen i levern. Steady state-exponeringen för telaprevir var 15% lägre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, score 5-6) jämfört med friska försökspersoner. Steady state-exponeringen för telaprevir var 46% lägre hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, score 7-9) jämfört med friska försökspersoner. Effekten på obundna telaprevirkoncentrationer är inte känd. (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön

Effekten på telaprevirs farmakokinetik beroende på könstillhörighet utvärderades med hjälp av populationsfarmakokinetik på data från fas II- och fas III-studier av INCIVO. Inga betydelsefulla effekter av kön kunde identifieras.

Ras

Populationsfarmakokinetisk analys av INCIVO hos HCV-infekterade individer tydde på att

exponeringen för telaprevir är likartad hos svarta/afro-amerikaner och vita.

Äldre

Det finns begränsade farmakokinetiska data på användning av INCIVO på HCV-patienter i åldrarna 65 år och äldre och inga data från patienter över 70 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurtoxikologi och/eller farmakologi

Hos råttor och hundar var telaprevir associerat med en reversibel reduktion av röda blodkroppsp parametrar åtföljt av ett regenerativt svar. I både råttor och hund observerades förhöjda ASAT/ALAT-nivåer i de flesta studierna, av vilka ökningarna av ALT i råttor inte normaliserades helt efter avslutad exponering. Histopatologiska fynd i levern var likartade i både studier på råttor och hund, av vilka inte alla var fullt utläkta efter avslutad exponering. Hos råttor (men inte i hund) orsakade telaprevir degenerativa förändringar i testiklarna som var reversibla och inte påverkade fertiliteten. Generellt var exponeringsnivåerna, i relation till humana värden, låga i farmakologiska och toxikologiska djurstudier.

Carcinogenes och mutagenes

Telaprevir har inte testats för dess carcinogena potential. Varken telaprevir eller dess huvudmetabolit orsakade DNA-skador när det utvärderades i en standarduppsättning av mutagenesanalyser, såväl i närvaro som frånvaro av metabolisk aktivering.

Minskad fertilitet

Telaprevir hade inga effekter på fertilitet eller fruktsamhet efter utvärdering i råttor.

Embryo-fosterutveckling

Telaprevir passerar lätt över placenta hos både råttor och mus och ger en foster:moder exponering på 19-50%. Telaprevir hade ingen teratogen potential hos varken råttor eller mus. I en fertilitets- och tidig embryonalutvecklingsstudie utförd på råttor observerades en ökning av icke-viåbla befruktade ägg. Doseringen av djuren resulterade inte i någon marginal i exponeringen jämfört med human exponering.

Utsöndring i modersmjölk

Efter att ha givits till digivande råttor var nivåerna av telaprevir och dess huvudmetabolit högre i mjölken jämfört med nivåerna som observerats i plasma. Råttungar som utsatts för telaprevir *in utero* uppvisade normala kroppsvikter vid födseln. När råttungar fick mjölk från telaprevirbehandlade hondjur var dock viktökningen lägre än normalt (troligtvis på grund av smakaversion). Efter avvänjning, återgick viktökningen hos råttungarna till det normala.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Hypromellosacetatsuccinat
kalciumvätefosfat (vattenfritt)
mikrokristallin cellulosa
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
natriumlaurylsulfat
kroskarmellosnatrium
natriumstearylfumarat

Filmdragering

polyvinylalkohol
makrogol

talk
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 42 filmdragerade tabletter och är försedda med barnskyddande lock av polypropen (PP) och induktionsförsegling. Torkmedel (en påse eller två påsar) är tillsatt.

INCIVO tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 burk (totalt 42 filmdragerade tabletter) eller 4 burkar (totalt 168 filmdragerade tabletter). Varje burk innehåller en påse med torkmedel som ska hålla tabletterna torra.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/001 förpackning innehållande 4 burkar
EU/1/11/720/002 förpackning innehållande 1 burk

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 september 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utformningen och innehållet av ett utbildningspaket som är avsett för hälso- och sjuvårdspersonal innan produkten introduceras i medlemstaten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall se till att alla läkare som förväntas förskriva eller använda INCIVO får utbildningspaketet som innehåller följande:

- Produktresumén
- Bipacksedeln
- Broschyr till förskrivare

Broschyren till förskrivare ska innehålla följande huvudkomponenter:

- Säkerhetsdata gällande hudutslag och allvarliga hudbiverkningar från fas II och III-studier
- Incidensen av hudutslag och allvarliga hudreaktioner
- Gradering och hantering av hudutslag och allvarliga hudreaktioner, särskilt avseende kriterier för fortsättning eller utsättning av telaprevir och de andra behandlingskomponenterna.
- Bilder av hudutslag enligt de olika allvarlighetsgraderna.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (förpackning innehållande 1 burk)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

incivo 375 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT (förpackning innehållande 1 burk)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Avlägsna inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (förpackning innehållande 4 burkar)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

168 filmdragerade tabletter (4 burkar, vardera innehållande 42 tabletter)
Burkarna får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

incivo 375 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT (förpackning innehållande 4 burkar)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter
telaprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 375 mg telaprevir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletterna sväljes hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Avlägsna inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/720/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

INCIVO 375 mg filmdragerade tabletter telaprevir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad INCIVO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder INCIVO
3. Hur du använder INCIVO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur INCIVO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad INCIVO är och vad det används för

INCIVO verkar mot det virus som orsakar hepatit C-infektion och används för att behandla kronisk hepatit C-infektion hos vuxna patienter (i åldrarna 18-65 år) i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. INCIVO innehåller en substans som kallas telaprevir och tillhör en grupp läkemedel som kallas "NS3-4A-proteashämmare". NS3-4A-proteashämmare minskar mängden hepatit C-virus i din kropp. INCIVO får inte tas ensamt och måste tas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin för att vara säker på att din behandling fungerar. INCIVO kan användas till patienter med kronisk hepatit C-infektion som aldrig tidigare behandlats eller kan användas till patienter med kronisk hepatit C-infektion som tidigare fått en interferonbaserad behandling.

2. Vad du behöver veta innan du använder INCIVO

Använd inte INCIVO

- om du är allergisk mot telaprevir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Läs produktinformationerna för peginterferon alfa och ribavirin för deras förteckningar över kontraindikationer (t ex försiktighetsåtgärder för män och kvinnor för att förhindra graviditet) eftersom INCIVO måste användas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Rådfråga din läkare om du är osäker på någon av de kontraindikationer (orsaker till att läkemedlet inte får användas av en viss patient) som nämns i bipacksedeln.

Använd inte INCIVO i kombination med något av följande läkemedel eftersom de kan öka risken för allvarliga biverkningar och/eller påverka effekten av hur INCIVO eller den andra medicinen fungerar:

Läkemedel (namn på aktiv substans)	Användningsområde för läkemedlet
alfuzosin	för att behandla symtomen av förstorad prostata (alfa-1-adrenoreceptorantagonist)
amiodaron, bepridil, kinidin, andra klass Ia- eller III-antiarytmika	för att behandla vissa hjärtsjukdomar såsom oregelbunden hjärtrytm (antiarytmika)
astemizol, terfenadin	för att behandla allergiska symtom (antihistaminer)
rifampicin	för att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos (medel mot mykobakterier)
dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergometrin (metylergonovin)	för att behandla migrän och huvudvärk (ergotderiva)
cisaprid	för att behandla vissa magåkommor (magtarmmotorikstimulerande läkemedel)
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	ett växtbaserat läkemedel för att lindra oro
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	för att sänka kolesterolnivåerna (HMG CoA-reduktashämmare)
pimozid	för att behandla psykiatriska tillstånd (neuroleptika)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil eller tadalafil får inte användas för behandling av en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension. Det finns andra användningsområden för sildenafil och tadalafil. Se avsnitt "Andra läkemedel och INCIVO".
quetiapin	för behandling av schizofreni, bipolär sjukdom och allvarlig depression
midazolam (taget via munnen), triazolam (taget via munnen)	för att hjälpa dig att sova och/eller lindra ångest (sedativa/hypnotika)
karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	för att behandla epileptiska anfall (antiepileptika)

Om du använder något av ovanstående, prata med din läkare om att byta till en annan medicinering.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder INCIVO.

INCIVO måste tas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Det är därför mycket viktigt att du också läser bipacksedlarna som följer med dessa mediciner. Om du har några frågor om dina mediciner, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Kontrollera följande punkter och tala om för din läkare som behandlar din infektion med hepatit C-virus (HCV) om något av detta gäller dig.

- Hudutslag
Patienter som tar INCIVO kan utveckla hudutslag. Det kan också förekomma klåda vid utslaget. Vanligtvis är hudutslagen milda eller måttliga, men de kan vara, eller kan bli, allvarliga och/eller livshotande. **Du måste kontakta din läkare omedelbart** om du utvecklar ett utslag

eller har utslag som blir värre. Behandlingen med INCIVO får inte återupptas om din läkare har avbrutit behandlingen. **Du måste noggrant läsa informationen under Hudutslag i avsnitt 4 Eventuella biverkningar.**

- **Anemi** (minskning av dina röda blodkroppar)
Tala om för din läkare om du upplever trötthet, svaghet, andfåddhet, yrsel och/eller känslan av att hjärtat rusar. Detta kan vara symtom på anemi.
- **Hjärtproblem**
Tala om för din läkare om du har hjärtsvikt, oregelbundna hjärtslag, långsam hjärtfrekvens, ett tillstånd som är synligt på ett elektrokardiogram (EKG) som kallas "QT-förlängningssyndrom", eller om det i släkten funnits ett hjärtfel som kallas "medfött QT-syndrom".
Din läkare kan begära ytterligare undersökningar under din INCIVO-behandling.
- **Leverproblem**
Tala om för din läkare om du har haft andra problem med levern, såsom leversvikt. Tecken kan vara guldfärgning av hud eller ögon (guldot), svullnad i buken (ascites) eller benen på grund av vätskeansamling, och blödningar från svullna blodkärl (varicer) i matstrupen. Läkaren kan utvärdera hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan behandlas med INCIVO.
- **Infektioner**
Tala om för din läkare om du har en hepatit B-infektion så att din läkare kan avgöra om INCIVO är rätt behandling för dig.
- **Organtransplantation**
Tala om för din läkare om du har fått eller ska få en lever eller något annat organ transplanterat eftersom INCIVO kanske är inte rätt behandling för dig i en sådan situation.

Blodprover

Din läkare kommer att låta utföra blodprover innan behandlingen startar och regelbundet under behandlingen:

- för att undersöka hur mycket virus som finns i ditt blod och för att avgöra om du har den virustyp (genotyp 1) som kan behandlas med INCIVO. Beslut rörande din behandling kan baseras på resultaten av dessa tester. Läkaren kommer att följa ditt tidiga svar på behandlingen och hur mycket virus som finns i ditt blod. Om din behandling inte fungerar, kan din läkare komma att avbryta behandlingen. Om din läkare avbryter din behandling med INCIVO så får den inte påbörjas igen.
- för att se om du lider av anemi (minskat antal av dina röda blodkroppar).
- för att kontrollera förändringar på vissa värden på dina blodceller eller blodkemi. Detta kan ses i resultaten från blodproverna. Din läkare kommer att förklara dessa för dig. Exempel är blodcellsräkning, sköldkörtelnivåer (sköldkörteln sitter i halsen och kontrollerar din ämnesomsättning), lever- och njurfunktionsprover.

INCIVO har bara använts av ett begränsat antal patienter i åldern 65 år och äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp, diskutera behandling med INCIVO med din läkare.

Barn och ungdomar

INCIVO är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar eftersom det inte har studerats tillräckligt i patienter under 18 år.

Andra läkemedel och INCIVO

INCIVO kan påverka andra läkemedel eller andra läkemedel kan påverka INCIVO. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare om du använder något av följande läkemedel:

Läkemedel (aktiva substansens namn)	Användningsområde för läkemedlet
flekainid, propafenon	för att behandla vissa hjärtsjukdomar såsom oregelbunden hjärtrytm (antiarytmika)
alfentanil, fentanyl	för att behandla smärta (analgetika) eller vid operation för att framkalla sömn
digoxin, intravenöst lidokain	för att behandla vissa hjärtsjukdomar såsom onormal hjärtrytm (antiarytmika)
klaritromycin, erytromycin, telitromycin, troleandomycin	för att behandla bakteriella infektioner (antibiotika)
warfarin, dabigatran	för att förhindra att blodproppar bildas (antikoagulantia)
escitalopram, trazodon	för att behandla humörsvängningar (antidepressiva läkemedel)
Metformin	för att behandla diabetes (diabetesläkemedel)
Domperidon	för att behandla kräkningar och illamående (antiemetika)
itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	för att behandla svampinfektioner (antimykotika)
Kolchicin	för att behandla inflammatorisk artrit (läkemedel mot gikt)
Rifabutin	för att behandla vissa infektioner (medel mot mykobakterier)
alprazolam, midazolam för injektion	för att hjälpa dig sova och/eller dämpa ångest (bensodiazepiner)
Zolpidem	för att hjälpa dig sova och/eller dämpa ångest (bensodiazepinbesläktade lugnande medel)
amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	för att sänka blodtrycket (kalciumblockerare)
Maravirok	för att behandla HIV-infektion (CCR5-hämmare)
budesonid, flutikason för inhalation eller för nasal användning, dexametason om det tas via munnen eller som injektion	för att behandla astma eller för att behandla inflammatoriska och autoimmuna tillstånd (kortikosteroider)
Bosentan	för att behandla en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension (endotelinreceptorantagonist)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	för att behandla HIV-infektion (HIV-proteashämmare)
abakavir, efavirenz, tenofovirdisoproxil fumarat, zidovudin	för att behandla HIV-infektion (hämmare av omvänt transkriptas)
fluvastatin, pravastatin, pravastatin, rosuvastatin	för att sänka kolesterolnivåerna (HMG CoA-reduktashämmare)
alla typer av hormonella preventivmedel ("p-piller")	hormonbaserade preventivmedel
östrogebaserade läkemedel	hormonell substitutionsbehandling
enilsporsin, sirolimus, takrolimus	för att dämpa ditt immunförsvar (immunsuppressiva medel), läkemedel som används mot vissa reumatiska sjukdomar eller för att undvika problem vid organtransplantation
Salmeterol	för att förbättra andningen vid astma genom luftvägsvidgning (inhalerade betastimulerare)
Repaglinid	för behandling av typ 2 diabetes (blodsockersänkande läkemedel)
Metadon	för behandling av beroende av opioider (narkotika)

sildenafil, tadalafil, vardenafil

för att behandla impotens eller för att behandla en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension (PDE5-hämmare)

INCIVO med mat och dryck

INCIVO måste alltid tas tillsammans med mat. Maten är viktig för att få rätta läkemedelsnivåer i kroppen.

Graviditet och amning

Om du är **gravid**, får du inte använda INCIVO. INCIVO måste användas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Ribavirin kan skada ditt foster. Det är därför absolut nödvändigt att du vidtar alla försiktighetsåtgärder för att inte bli gravid under denna behandling.

Om du eller om din kvinnliga partner blir gravid under INCIVO-behandling eller under de efterföljande månaderna, så måste du kontakta din läkare omedelbart (se avsnitt "Försiktighet gällande graviditet för män och kvinnor" nedan).

Om du **ammar** måste du sluta med amningen innan behandlingen med INCIVO påbörjas. Det är inte känt om telaprevir, den aktiva substansen i INCIVO, återfinns i bröstmjolk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Försiktighet gällande graviditet för män och kvinnor

Eftersom INCIVO måste användas i kombination med ribavirin och att ribavirin kan vara mycket skadligt för fostret, måste både kvinnliga och manliga patienter vidta **särskilda försiktighetsåtgärder** i syfte att förhindra graviditet. Alla preventivmetoder kan misslyckas, och därför måste du och din partner använda minst två effektiva preventivmedel **under behandling med INCIVO och efteråt**. Efter behandlingen med INCIVO, vänligen läs bipacksedeln för ribavirin gällande behovet av fortsatt födelsekontroll.

Kvinnliga patienter i fertil ålder och deras manliga partners

Ett hormonbaserat preventivmedel ("p-piller") kan vara otillförlitligt under behandlingen med INCIVO. Därför måste du och din partner använda två andra preventivmetoder under tiden du behandlas med INCIVO och i 2 månader efter avslutad behandling med INCIVO.

Du måste läsa bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin för ytterligare information.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa patienter kan drabbas av svimning eller problem med synen under behandlingen med INCIVO. Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner av yrsel eller har problem med synen medan du använder INCIVO.

Läs även bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin.

INCIVO innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 2,3 mg natrium per tablett, vilket måste beaktas av patienter som står på en natriumkontrollerad kost. Berätta för din läkare om du måste tänka på ditt saltintag eller står på natriumkontrollerad kost.

3. Hur du använder INCIVO

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Anvisningar för korrekt användning

Din läkare kommer att bestämma den rätta doseringen för dig.
Rekommenderad dos är:

- **3 tabletter** av INCIVO **två gånger dagligen (morgon och kväll) med mat**. Den totala dosen är 6 tabletter per dag,
eller
- **2 tabletter** av INCIVO **var 8:e timme med mat**. Den totala dosen är 6 tabletter per dag.

Om du har en infektion med både hepatit C-virus och humant immunbristvirus och tar efavirenz är den rekommenderade dosen **3 tabletter INCIVO var 8:e timme med mat**.

Du måste alltid ta INCIVO med mat för att få de rätta läkemedelsnivåerna i kroppen. Du får inte minska på dosen av INCIVO. Tabletterna ska sväljas hela. Tabletterna ska inte tuggas, brytas eller upplösas före nedsväljning. Tala om för sjukvårdspersonalen om du har svårt att svälja tabletterna hela.

Eftersom INCIVO alltid måste användas tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin, läs också doseringsanvisningarna i respektive bipacksedel för dessa läkemedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du behöver hjälp.

Använd INCIVO tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin i 12 veckor. Den totala behandlingstiden med peginterferon alfa och ribavirin varierar från 24 till 48 veckor beroende på behandlingssvar och om du har behandlats tidigare. Din läkare kommer att mäta virusnivåerna i ditt blod vid vecka 4 och vecka 12 för att fastställa din behandlingstid. Den rekommenderade totala behandlingstiden för patienter som har genomgått levertransplantation är 48 veckor. Rådgör med din läkare och följ den rekommenderade behandlingstiden.

Om din läkare avbryter din behandling med INCIVO på grund av biverkningar eller för att din behandling inte fungerar, så får inte behandling med INCIVO påbörjas igen.

Öppning av barnskyddande lock



Plastburken är försedd med ett barnskyddande lock och ska öppnas så här:

- Tryck ned plastlocket och vrid samtidigt moturs.
- Ta av det avskruvade locket.

Om du har använt för stor mängd av INCIVO

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart för råd.

I fall av överdos kan du känna av illamående, huvudvärk, diarré, minskad aptit, onormal smak i munnen och kräkningar.

Om du har glömt att använda INCIVO

Om du tar INCIVO två gånger dagligen (morgon och kväll)

Om du upptäcker den glömda dosen **inom 6 timmar**, måste du ta 3 tabletter omedelbart. Ta alltid tabletterna med mat. Om du upptäcker den glömda dosen **efter mer än 6 timmar**, hoppa över intaget och ta kommande doser som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du tar INCIVO var 8:e timme

Om du upptäcker den glömda dosen **inom 4 timmar**, måste du ta 2 tabletter omedelbart. Ta alltid tabletterna med mat. Om du upptäcker den glömda dosen **efter mer än 4 timmar**, hoppa över intaget och ta kommande doser som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda INCIVO

Såvida din läkare inte rekommenderar dig att avsluta behandlingen, fortsätt att ta INCIVO för att försäkra dig om att ditt läkemedel fortsätter att hämma viruset. INCIVO får inte börja användas igen om din läkare har avbrutit behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Hudutslag

Patienter som tar INCIVO får ofta ett kliande hudutslag. Vanligtvis är utslaget av ett mildt eller måttligt slag, men hudutslaget kan vara eller bli allvarligt och/eller livshotande. I sällsynta fall kan patienter ha andra symtom samtidigt med hudutslaget och det kan vara ett tecken på en allvarlig hudreaktion.

Kontakta din läkare omedelbart om du får hudutslag.

Kontakta också din läkare omedelbart:

- om dina utslag förvärras, ELLER
- om du utvecklar andra symtom tillsammans med hudutslag såsom:
 - feber
 - trötthet
 - svullnad i ansiktet
 - svullnad av lymfkörtlar, ELLER
- om du har utbredda hudutslag med fjällande hud, som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, smärtsamma hudblåsor och blåsor i munnen, i ögonen och/eller på könsorganen.

Din läkare bör undersöka dina hudutslag för att avgöra hur de ska hanteras. Läkaren kan avbryta din behandling. INCIVO-behandlingen får inte startas igen om den avbrutits av din läkare.

Kontakta även din läkare omedelbart om du får något av följande symtom:

- trötthet, svaghet, andfåddhet, yrsel och/eller känsla av hjärtrusning. Detta kan vara symtom på anemi (minskat antal av de röda blodkropparna)
- svimning
- smärtsam inflammation i lederna, oftast i foten (gikt)
- problem med synen
- blödning från ändtarmsöppningen
- svullnad i ansiktet.

Frekvensen av biverkningar i samband med INCIVO-behandling ges nedan.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- illamående, diarré, kräkningar
- uppsvämda blodkärl i ändtarmen eller ändtarmsöppningen (hemorrojder), smärta i ändtarmsöppningen eller ändtarmen
- hudutslag och hudklåda.

Värniga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 användare)

- svampinfektion i munnen
- lågt antal blodplättar, minskning av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar), minskad aktivitet i sköldkörteln, ökning av urinsyra i blodet, minskning av kalium i blodet, ökning av bilirubin i blodet
- smakförändringar
- svimning
- klåda runt om eller i närheten av ändtarmsöppningen, blödning runt om eller i närheten av ändtarmsöppningen, sår eller sprickbildning i ändtarmsöppningen som kan orsaka smärta och/eller blödning vid avföring
- röd, sprucken, torr, fjällande hud (eksem), utslag med röd, sprucken, torr, fjällande hud (exfoliativa utslag)

- svullnad i ansiktet, svullnad av armarna och/eller benen (ödem)
- onormal smak av produkten.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- ökning av kreatinin i blodet
- smärtsam inflammation i lederna, vanligen i fötterna (gikt)
- skada i bakre delen av ögat (näthinnan)
- inflammation i ändtarmsöppningen eller ändtarmen
- inflammation i bukspottkörteln
- allvarliga hudutslag som kan åtföljas av feber, trötthet, svullnad i ansiktet eller lymfkörtlarna, ökning av eosinofiler (en typ av vita blodkroppar), påverkan på levern, njurarna och lungorna (en reaktion som kallas DRESS)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskebrist. Tecken och symtom på vätskebrist omfattar ökad törst, munntorrhet, minskad urineringsfrekvens eller -volym och mörkfärgad urin. Det är viktigt att inta rikligt med vätska under kombinationsbehandling med INCIVO.

Sällsynta biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare)

- utbredda, allvarliga utslag med avflagnande hud som kan åtföljas av feber, influensa-liknande symtom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjukvårdspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Läs också bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin om biverkningar som har rapporterats för dessa produkter.

5. Hur INCIVO ska förvaras

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

INCIVO tabletter ska förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Varje burk innehåller en påse eller två påsar med torkmedel för att hålla tabletterna torra. Avlägsna inte detta torkmedel från burken. Torkmedlet får inte ätas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är telaprevir. Varje tablett innehåller 375 mg telaprevir.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

hypromellosacetatsuccinat, kalciumvätefosfat (vattenfritt), mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, natriumlaurylsulfat, kroskarmellosnatrium, natriumstearylummarat.

Filmdragering

polyvinylalkohol, makrogol, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filmdragerad tablett. Gula, kapselformade tabletter ungefär 20 mm i längd, märkta med ”T375” på ena sidan.

INCIVO tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 burk eller 4 burkar per kartong. Varje burk innehåller en påse eller två påsar med torkmedel för att hålla tabletterna torra.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcelos
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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning