

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INCIVO 375 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 375 mg telaprevir içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet 2.3 mg sodyum içerir.

Sodyum lauril sülfat.....7,58 mg

Kroskarmelloz sodyum.....30,30 mg

Sodyum stearil fumarat.....29,29 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafı "T375" baskılı, 20 mm uzunluğunda sarı renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte, aşağıda belirtilen şekilde kompanse karaciğer hastalığı (siroz dahil) olan erişkin hastalardaki genotip 1 kronik hepatit C tedavisinde endikedir:

- tedavi almamış hastalar
- relaps olanlar, tedaviye kısmi cevap verenler ve hiç cevap vermeyenler dahil daha önce tek başına ya da ribavirin ile kombinasyonda interferon alfa (pegile veya pegile olmayan) ile tedavi edilmiş hastalar (bakınız Bölüm 5.1 Daha önceden tedavi gören erişkinlerdeki etkililik).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

INCIVO ile tedavi, kronik hepatit C yönetiminde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

INCIVO 1.125 mg (375 mg'lık film kaplı üç tablet), oral olarak günde iki defa yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Alternatif olarak 750 mg (375 mg'lık iki tablet) oral olarak her 8 saatte bir yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Toplam günlük doz 6 tablettir (2.250 mg). INCIVO'nun yiyeceklerle birlikte alınmaması veya belirlenen doz aralığında alınmaması, ilacın terapötik etkisinin düşmesine neden olabilecek düşük telaprevir plazma konsantrasyonu ile sonuçlanabilir.

INCIVO, ribavirin ve peginterferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2b ile birlikte uygulanmalıdır. Peginterferon alfa-2a ya da peginterferon alfa-2b'den hangisinin seçileceği hakkında Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1'e bakınız. Peginterferon alfa ve ribavirinin spesifik dozaj talimatları için bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgileri'ne başvurunuz.

Tedavi süresi – Tedavi almamış erişkinler ve daha önceki tedavi relapsları

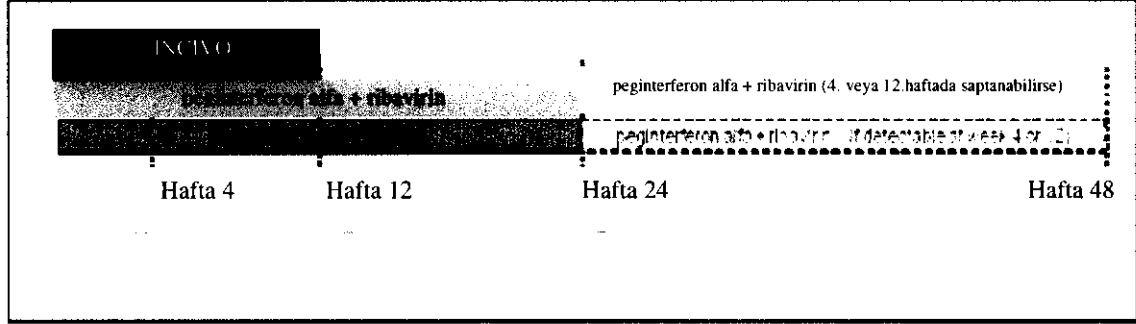
INCIVO ile tedavi, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyonda başlatılmalıdır ve 12 hafta süreyle uygulanmalıdır (bakınız Şekil 1).

- 4. hafta ve 12. haftada Hepatit C virüsü ribonükleik asidi (HCV RNA) saptanmayan hastalar toplam 24 haftalık tedavi süresi için 12 haftalık ek bir süre boyunca tek başına peginterferon alfa ve ribavirin alırlar.

- 4. hafta ya da 12. haftada saptanabilir HCV RNA'sı olan hastalar toplam 48 haftalık tedavi süresi için 36 haftalık ek bir süre boyunca tek başına peginterferon alfa ve ribavirin alırlar.

- 4. hafta ya da 12. haftada saptanamayan HCV RNA'ya bakılmaksızın sirozu olan tüm hastalar toplam 48 haftalık tedavi süresi için 36 haftalık ek bir süre boyunca tek başına peginterferon alfa ve ribavirin önerilmektedir (bakınız Bölüm 5.1).

Şekil 1: Tedavi almamış ve daha önceki tedavi relapsları olan hastalar için tedavi süresi

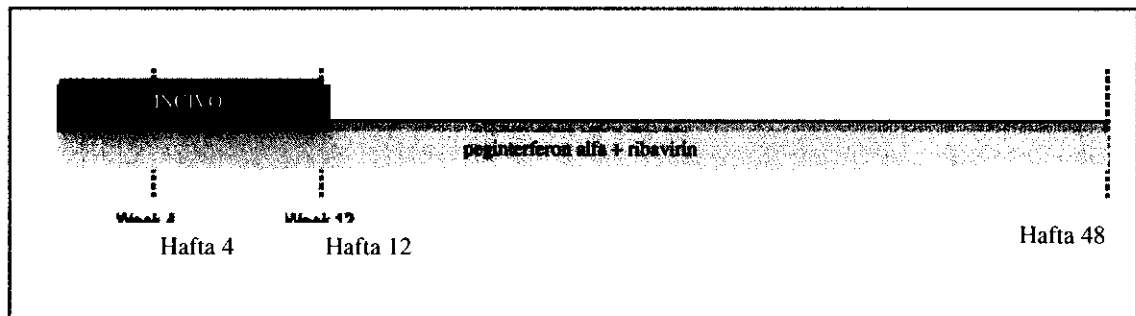


Tedavi süresini belirlemek için 4. hafta ve 12. haftada HCV RNA düzeyleri izlenmelidir. HCV RNA düzeylerinin saptanabilir olup olmadığını belirlemek için 25 IU/ml kantifikasyon (nicelleme) limiti ve 10-15 IU/ml saptama limiti ile hassas gerçek zamanlı PCR-tayini kullanılmıştır (bakınız Bölüm 5.1). Yetersiz tedavi süresi ve daha yüksek relaps oranlarına neden olabileceğinden yöntemin alt tayin sınırının altındaki tespit edilebilir HCV RNA, “saptanmadı” yerine kullanılmamalıdır. INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin tedavisinin kesilmesi konusundaki talimatlar için Tablo 1’e bakınız.

Tedavi süresi – Daha önceki tedaviye kısmi cevap veren veya daha önceki tedaviye hiç cevap vermeyen erişkinler

INCIVO ile tedavi, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon şeklinde başlatılmalı ve 12 hafta uygulanmalıdır, bunu toplam 48 haftalık tedavi süresi ile tek başına peginterferon alfa ve ribavirin (INCIVO olmaksızın) takip etmelidir (bakınız Şekil 2).

Şekil 2: Daha önceki tedaviye kısmi cevap veren veya daha önceki tedaviye hiç cevap vermeyen hastalar için tedavi süresi



HCV RNA düzeyleri, 4. hafta ve 12. haftada izlenmelidir. INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin tedavisinin sonlandırılması konusundaki talimatlar için Tablo 1’e bakınız.

Tüm hastalar

Viral yanıtları yetersiz olan hastaların sürdürülebilir bir virolojik yanıt (SVR) ulaşması oldukça olasılık dışı olduğundan, 4. hafta veya 12. haftada HCV RNA > 1,000 IU/ml olan hastaların INCIVO tedavisini sonlandırmaları önerilmektedir (Bakınız Tablo 1).

| Tablo 1: INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin sonlandırma kılavuzu | | |
|--|---|--|
| Tıbbi ürünler | Tedavinin 4. haftasında^a HCV RNA > 1,000 IU/ml | Tedavinin 12. haftasında^a HCV RNA > 1,000 IU/ml |
| INCIVO | Kalıcı olarak sonlandırılır. | INCIVO tedavisi tamamlanır |
| Peginterferon alfa ve Ribavirin | Kalıcı olarak sonlandırılır. | |

^a INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi. INCIVO tedavisine başlamadan önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisi uygulanması durumunda bu kılavuzlar benzer şekilde uygulanmayabilir.

Daha önceki tedaviye hiç cevap vermeyen hastalarda, 4. hafta ve 12. haftalar arasında ilave HCV RNA testi yapılması değerlendirilmelidir. HCV RNA konsantrasyonu 1,000 IU/ml'den yüksek ise INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin kesilmelidir.

Toplam 48 haftalık tedavi alan hastalar için, 24. hafta ve 36. haftalarda HCV RNA saptanır ise peginterferon alfa ve ribavirin kesilmelidir.

Tedavi başarısızlığını önlemek için INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin ile uygulanmalıdır.

Tedavi başarısızlığını önlemek için INCIVO dozu azaltılmamalı veya kesilmemelidir.

Eğer INCIVO tedavisi advers ilaç reaksiyonlarından dolayı veya yetersiz virolojik yanıt nedeniyle kesilirse INCIVO tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Doz değişiklikleri, tedaviye ara verilmesi, tedavinin sonlandırılması veya bu tıbbi ürünlere kaldığı yerden devam edilmesine yönelik kılavuzlar için peginterferon alfa ve ribavirinin her birinin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz (bakınız Bölüm 4.4).

Günde iki kez uygulandığında genelde alındığı zamanın 6 saati içerisinde INCIVO dozu unutulduğu durumda, reçetelenen INCIVO dozunu yiyeceklerle birlikte mümkün olan en kısa zamanda almaları konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Unutulan dozun alınması, alınması gereken INCIVO zamanını 6 saatten daha fazla geçmiş ise unutulmuş dozun atlanılması ve hasta normal dozaj şemasına devam etmelidir.

Günde üç kez uygulandığında (8 saat arayla), unutulmuş INCIVO dozu normalde alınması gereken zaman sonrası 4 saat içerisinde hatırlandığında, reçetelenen INCIVO dozunu

yiyeceklerle birlikte mümkün olan en kısa zamanda almaları konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Unutulan dozun alınması, alınması gereken INCIVO zamanını 4 saatten daha fazla geçmiş ise unutulmuş bu doz atlanmalı ve hasta normal dozaj şemasına devam etmelidir.

Uygulama Yolu:

Hastalara, tabletleri bir bütün olarak yutmaları söylenmelidir (ör. Hastalar tabletleri çiğnememeli, kırmamalı veya çözündürmemelidir).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta derecede veya ciddi böbrek yetmezliği olan ($CrCl \leq 50$ ml/dk) HCV hastalarında INCIVO kullanımına ait hiçbir klinik veri bulunmamaktadır (bakınız Bölüm 4.4). Ciddi böbrek yetmezliği olan HCV (-) negatif hastalarda, telaprevire maruz kalmada klinik olarak ilişkili değişiklik gözlenmemiştir (bakınız Bölüm 5.2). Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan HCV hastalarında INCIVO için hiçbir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Hemodiyaliz hastalarında INCIVO kullanımı ile ilgili klinik veri mevcut değildir.

Kreatinin klirensi 50 ml/dk'dan düşük olan hastalar için aynı zamanda ribavirin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

INCIVO, orta derece ile ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C, skor ≥ 7) veya dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda önerilmemektedir (bakınız Bölüm 4.4). Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A, skor 5-6) olan hepatit C hastalarında INCIVO doz değişikliğine gerek yoktur. Ayrıca Child-Pugh skoru ≥ 6 'da kontrendike olan peginterferon alfa ve ribavirin'in Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda INCIVO'nun güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üstündeki HCV hastalarında INCIVO kullanımına ait klinik veriler sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etken maddeye veya 6.1’de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık.

INCIVO’nun peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine kullanımı;

- Gebe veya gebe olma ihtimali bulunan kadınlarda kontrendikedir. Gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Eğer bu ilaç gebelik boyunca kullanılırsa ya da hasta bu ilaç tedavisi sırasında gebe kalırsa, fetusa verebileceği potansiyel zarar hakkında hastaya bilgi verilmelidir (bakınız Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Gebelik ve doğum kontrolü gereksinimleri).
- Eşi gebe olan erkeklerde de kontrendikedir.

Vücuttan temizlenmesi sitokrom P450 3A enzimine (CYP3A) oldukça bağımlı olan ve yükselmiş plazma konsantrasyonunun ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olduğu (dar terapötik indeks) aktif maddelerle INCIVO’nun birlikte kullanımı kontrendikedir. Bu tür aktif maddeler, alfuzosin, amiodaron, bepridil, kinidin, astemizol, terfenadin, sisaprid, pimozid, ergot türevleri (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil veya tadalafil (sadece pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için kullanıldığında) ve oral uygulanan midazolam ve triazolamı içermektedir.

INCIVO’nun intravenöz lidokain hariç herhangi bir Sınıf Ia ve III antiaritmiklerle birlikte birlikte uygulanması kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.5).

INCIVO’nun CYP3A’yı güçlü bir şekilde indükleyen ve böylece daha düşük maruziyete ve INCIVO’nun etkililik kaybına yol açabilecek aktif maddelerle örneğin rifampisin, St John’s wort (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron), karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine kullanılması gerektiğinden bunların kontrendike olduğu durumlar için peginterferon alfa ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ciddi Deri Reaksiyonları

Telaprevir kullanımı sırasında, ölümcül ya da ölümcül olmayan toksik epidermal nekroliz (TEN), Steven Johnson Sendromu (SJS) ve Eosinofili ve Sistemik Bulguların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonu (DRESS) rapor edilmiştir. Özellikle peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine kullanımda riskin daha yüksek olduğu bilinmektedir. İlerleyen ciddi deri döküntüsü ve sistemik semptomlarla seyreden döküntü dahil olmak üzere ciddi deri

reaksiyonları geliştiğinde telaprevir, peginterferon alfa ve ribavirin tedavisinin derhal durdurulması, hastalara derhal tıbbi müdahalede bulunulması gerekmektedir.

Ciddi deri döküntüsü

Pazarlama sonrası deneyimde ölümcül sonuçları da içeren toksik epidermal nekroliz (TEN) gözlemlenmiştir (bakınız Bölüm 4.8).

Plasebo-kontrollü Faz 2 ve 3 çalışmalarında ciddi deri döküntüleri (başlıca ekzematöz, pruritik ve vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasını kapsayan) peginterferon alfa ve ribavirin alanlarda %0.4 bildirilirken INCIVO alan hastaların %4.8'inde bildirilmiştir. Mevcut veriler peginterferon alfa ve belki de ribavirin, INCIVO kombinasyon tedavisi ile ilişkili döküntü sıklığı ve şiddetine katkı sağlayabileceklerini düşündürmektedir.

Deri döküntüsü nedeni ile hastaların %5.8'i sadece INCIVO tedavisini sonlandırırken hastaların % 2.6'sında INCIVO kombinasyon tedavisi sonlandırılmış, peginterferon alfa ve ribavirin kolunda tedavisi sonlandırılan olmamıştır.

Plasebo-kontrollü Faz 2 ve 3 çalışmalarında hastaların %0.4'ünde Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla (DRESS) ilişkili İlaç Döküntüsü'nden şüphelenilmiştir. Klinik deneyimde, hastaların %0.1'den azında Stevens-Johnson Sendromu görülmüştür. Bu reaksiyonların hepsi ilacın kesilmesiyle çözülmüştür.

DRESS, aşağıdaki bir ya da birkaç durumun eşlik ettiği eozinofili ile birlikte döküntüyle seyreder: ateş, lenfadenopati, yüz ödemi ve iç organ tutulumu (hepatik, renal, pulmoner). Vakaların çoğunluğu INCIVO ile tedaviye başladıktan sonraki altı ile on hafta arasında gerçekleşse de, tedavinin başlamasından sonraki herhangi bir zamanda görülebilir.

Ürünü reçeteleyen doktor, ciddi cilt döküntü riski hakkında ve yeni bir döküntünün ortaya çıkması ya da mevcut döküntünün kötüleşmesi durumunda hemen hekimlerini haberdar etmeleri konusunda hastaların tam olarak bilgilendirildiğinden emin olmalıdır. Tüm döküntüler ilerleme açısından ve döküntüler düzeline kadar izlenmelidir. Döküntülerin düzelmesi haftalar alabilir. Hangisinin ciddi cilt reaksiyonlarına yol açtığına karıştırılmaması için, INCIVO kombinasyon tedavisi sırasında diğer ciddi cilt reaksiyonlarına yol açabilen ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi deri reaksiyonları durumunda, ciddi deri reaksiyonları ile ilişkili oldukları bilinen diğer ilaçların da kesilmesi düşünülmelidir.

Hafif ile orta döküntü hakkında ek bilgi için Bölüm 4.8 e bakınız.

Cilt reaksiyonlarının izlenmesi ve INCIVO, ribavirin ve peginterferon alfa'nın kesilmesi hakkındaki öneriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

| Cilt reaksiyonlarının özellikleri ve yaygınlığı | Cilt reaksiyonlarını izleme ve ciddi döküntülerde INCIVO, ribavirin ve peginterferon alfa'nın kesilmesi hakkındaki öneriler |
|---|--|
| Hafif döküntü: Lokalize deri döküntüsü ve/veya kısıtlı dağılımda deri döküntüsü (vücutta birkaç izole alanda) | Döküntüler iyileşene kadar ilerleme ve sistemik semptomlar açısından izleyiniz. |
| Orta şiddette döküntü: Vücut yüzeyinin %50 veya altındaki alanını kaplayan yaygın döküntü | Döküntüler iyileşene kadar ilerleme ve sistemik semptomlar açısından izleyiniz. Dermatoloji konsültasyonu istenebilir. İlerleme gösteren orta şiddette döküntü durumunda INCIVO kalıcı olarak kesilmelidir. INCIVO kesildikten sonraki 7 günde döküntülerde düzelme görülmezse ribavirin kesilmelidir. Telaprevir kesilmesini takiben döküntüler kötüleşirse, ribavirinin daha erken kesilmesi düşünülmelidir. Kesilmesi medikal olarak gerekmiyorsa, peginterferon alfa tedavisine devam edilebilir. Ağır döküntüye (vücut yüzeyinin %50'sinden fazla alanda döküntü) doğru ilerleyen orta şiddette döküntü durumunda INCIVO tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bakınız alt satır). |
| Ciddi döküntü: Vücut yüzeyinin %50'sinden fazlasını kaplayan yaygın döküntü ya da veziküller, büller, SJS dışında ülserasyonlar | INCIVO tedavisi kalıcı olarak hemen sonlandırılmalıdır. Dermatoloji konsültasyonu önerilir. Döküntüler iyileşene kadar ilerleme ve sistemik semptomlar açısından izleyiniz. Peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine devam edilebilir. INCIVO kesildikten sonraki 7 günde döküntülerde düzelme görülmezse sırasıyla ya da eş zamanlı olarak ribavirin ve/veya peginterferon alfa |

| | |
|--|---|
| | tedavisinin sonlandırılması veya ara verilmesi düşünülmelidir. Medikal olarak gerekirse, ribavirin ve peginterferon alfa daha erken sonlandırılabilir veya ara verilebilir. |
| Sistemik semptomları olan döküntü gibi ciddi deri reaksiyonları, ilerleyici şiddetli döküntü yaygın büllöz döküntü kuşkusu ya da tanısı, DRESS, Stevens-Johnson sendromu (SJS) / toksik epidermal nekroliz (TEN), akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, eritema multiform | INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin tedavisi kalıcı olarak hemen sonlandırılmalıdır. Dermatoloji konsültasyonu istenmelidir. |

INCIVO, eğer neden olduğu cilt reaksiyonları yüzünden kesilirse yeniden başlatılamaz. Ayrıca, peginterferon alfa ve ribavirin ile ilişkili ciddi deri reaksiyonları için bu ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

Anemi

Plasebo-kontrollü Faz 2 ve 3 çalışmalarında, tek başına peginterferon alfa ve ribavirin ile karşılaştırıldığında INCIVO kombinasyon tedavisiyle genel anemi insidansı ve ciddiyeti artmıştır. INCIVO kombinasyon tedavisi alan hastaların %34'ünde ve peginterferon alfa ve ribavirin alan hastaların %14'ünde < 10 g/dl hemoglobin değerleri gözlenmiştir. Hemoglobin değerleri, peginterferon alfa ve ribavirin alan hastaların %2'sine kıyasla INCIVO kombinasyon tedavisi alan hastaların %8'inde < 8.5 g/dl gözlenmiştir. Hemoglobin düzeylerindeki azalma tedavinin ilk 4 haftasında ortaya çıkmakta, INCIVO dozlamının sonunda en düşük değerlerine ulaşmaktadır. INCIVO dozlamı tamamlandıktan sonra hemoglobin değerleri kademeli olarak düzelmektedir.

INCIVO kombinasyon tedavisinden önce ve tedavi sırasında hemoglobin düzeyleri düzenli aralıklarla izlenmelidir (bakınız Bölüm 4.4, Laboratuvar testleri).

Aneminin kontrolü için, ribavirin Kısa ürün Bilgisi'nde yer alan ribavirinin doz azaltma kılavuzuna başvurunuz. Anemi kontrolü için eğer ribavirin kalıcı olarak kesilecekse, INCIVO da kalıcı olarak kesilmek zorundadır. Anemi için INCIVO kesilecek ise, hastalar

peginterferon alfa ve ribavirin ile tedaviye devam edebilir. Ribavirin, dozlama değişikliği kılavuzuna göre yeniden başlatılabilir. INCIVO dozu azaltılmamalı ve eğer INCIVO kesilirse yeniden başlatılmamalıdır.

Gebelik ve doğum kontrolü gereksinimleri

INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılmak zorunda olduğundan bu tıbbi ürünler için geçerli olan kontrendikasyonlar ve uyarılar kombinasyon tedavisi için de geçerlidir.

Ribavirine maruz kalan tüm hayvan türlerinde önemli teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler gösterilmiştir. Bu sebeple, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın eşlerinde hamilelikten kaçınmak için son derece dikkatli olunmalıdır.

ocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar ile birlikte onların erkek eşleri ve erkek hastalar ile birlikte kadın eşleri de INCIVO tedavisi sırasında ve tedaviden sonra ribavirinin Kısa rn Bilgisi'nde ve aşağıda belirtildiği şekilde 2 etkin doğum kontrol yöntemi kullanmak zorundadır.

Hormonal kontraseptiflere devam edilebilir ancak INCIVO dozlaması sırasında ve INCIVO kesildikten sonraki 2 ayda güvenilir olmayabilir (bakınız Bölüm 4.5). ocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar bu süre boyunca hormonal olmayan 2 ayrı etkin doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. INCIVO tedavisinin tamamlanmasını takiben iki ay sonra hormonal kontraseptifler yine 2 etkin doğum kontrol yönteminden biri olarak kullanılmaya uygundur.

Ek bilgi için Bölüm 4.5 ve 4.6'ya bakınız.

Kardiyovasküler

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen çalışmanın sonuçları, her 8 saatte bir 1.875 mg dozunda uygulanan telaprevirin QTcF intervali üzerine, plaseboya uyarlanmış maksimum ortalama 8.0 msn'lik artışla (%90 GA: 5.1 - 10.9) orta düzeyde etkisini göstermiştir (bakınız Bölüm 5.1). Bu dozdaki maruziyet, her 8 saatte bir 750 mg INCIVO'ya ek olarak peginterferon alfa ve ribavirin dozunu alan HCV-enfekte hastalardaki maruziyetle karşılaştırılabilir. Bu bulguların potansiyel klinik anlamlılığı belirsizdir.

INCIVO, Sınıf Ic antiaritmikler propafenon ve flekainid ile birlikte, uygun klinik ve EKG monitorizasyon yapılarak dikkatle kullanılmalıdır.

INCIVO, QT uzamasını indüklediği bilinen tıbbi ürünlerle ve eritromisin, klaritromisin, telitromisin, posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol gibi CYP3A

substratları ile birlikte reçetelendiğinde dikkatli olunması önerilmektedir (bakınız Bölüm 4.5). Domperidon ile birlikte INCIVO uygulamasından kaçınılmalıdır (bakınız Bölüm 4.5). INCIVO, birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin konsantrasyonlarını artırabilir ve bu ilaçlara bağlı kardiyak advers olaylarla ilişkili risk artışıyla sonuçlanabilir. INCIVO ile bu tür tıbbi ürünlerin birlikte uygulanmasının kesinlikle zorunlu olduğuna karar verilirse, EKG tetkiki dahil klinik izleme önerilmektedir. INCIVO ile birlikte uygulanması kontrendike ve terapötik indeksi dar olan tıbbi ürünler için bakınız Bölüm 4.3.

Konjenital QT uzaması olan hastalarda veya konjenital QT uzaması ya da ani ölüm ailesel hikayesi olan hastalarda INCIVO kullanımından kaçınılmalıdır. Bu grup hastalarda INCIVO tedavisinin kesinlikle zorunlu olduğuna karar verilirse, hastalar EKG tetkiki de dahil yakından izlenmelidir.

Aşağıdaki durumların eşlik ettiği hastalarda INCIVO dikkatli kullanılmalıdır:

- edinilmiş QT uzaması hikayesi;
- klinik olarak belirgin bradikardi (kalp hızının sürekli < 50 atım olması);
- azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile seyreden kalp yetmezliği hikayesi;
- QT intervalini uzattığı bilinen fakat metabolizması başlıca CYP3A4'e bağlı olmayan tıbbi ürünlere gereksinim (ör. metadon, bakınız Bölüm 4.5)

Bu tür hastaların EKG tetkiki de yapılarak yakından izlenmesi gereklidir.

INCIVO tedavisinin başlatılmasından önce ve tedavi sırasında elektrolit bozuklukları (ör. hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi) izlenmeli ve gerektiğinde düzeltilmelidir.

Laboratuvar testleri

HCV RNA düzeyleri, 4. hafta ve 12. hafta ve de klinik olarak endike olduğu durumlarda izlenmelidir (Aynı zamanda bakınız Bölüm 4.2 INCIVO tedavisini sonlandırma talimatları).

Laboratuvar değerlendirmeleri (beyaz kan hücreleri diferansiyel sayıları ile tam kan sayımı, elektrolitler, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, TSH, ürik asit) INCIVO kombinasyon tedavisinin başlatılmasından önce tüm hastalarda yapılmalıdır.

INCIVO kombinasyon tedavisinin başlatılması için önerilen başlangıç değerleri:

- Hemoglobin: ≥ 12 g/dl (kadın); > 13 g/dl (erkek)
- Trombosit sayısı $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Yeterince kontrol edilen tiroid fonksiyonu (TSH)
- Kreatinin klerensi ≥ 50 ml/dk

- Potasyum ≥ 3.5 mmol/l

Hematolojik değerlendirmeler (beyaz kan hücreleri diferansiyel sayısı dahil) 2, 4, 8 ve 12. haftalarda ve daha sonra klinik olarak uygun olduğunda önerilmektedir.

Biyokimyasal değerlendirmeler (elektrolitler, serum kreatinini, ürik asit, hepatik enzimler, bilirübin, TSH) hematolojik değerlendirmelere benzer sıklıkta veya klinik olarak endike olduğunda önerilmektedir (bakınız Bölüm 4.8).

Peginterferon alfa ve ribavirin için, gebelik testi gereksinimleri dahil, Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz (bakınız Bölüm 4.6).

INCIVO'nun peginterferon alfa-2b ile kombine kullanımı

Faz 3 çalışmalarının tümünde INCIVO ve ribavirinle birlikte peginterferon alfa-2a kullanılmıştır. INCIVO ile peginterferon alfa-2b'nin kombine kullanımına ilişkin daha önceden tedavi görmüş hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır ve daha önceden tedavi görmemiş hastalarla ilgili deneyim kısıtlıdır. INCIVO ile kombine kullanımda peginterferon alfa-2a/ribavirin (n=80) ya da peginterferon alfa-2b/ribavirin'in (n=81) karşılaştırıldığı daha önceden tedavi görmemiş hastalarda gerçekleştirilen açık etiketli bir çalışmada kıyaslanabilir SVR oranları bulunmuştur. Ancak peginterferon alfa-2b alanlarda daha sık viral alevlenme yaşanmıştır ve bu hastalar kısaltılmış toplam tedavi süresi için gerekli kriterleri daha az sağlayabilmişlerdir.

Genel

INCIVO, kesinlikle monoterapi şeklinde uygulanmamalıdır ve sadece hem peginterferon alfa hem de ribavirin ile kombinasyon halinde reçete edilmelidir. Dolayısıyla, INCIVO ile tedaviye başlamadan önce peginterferon alfa ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır.

HCV NS3-4A proteaz inhibitörü temelli tedavinin başarısız olduğu hastaların yeniden tedavi edilmeleri hakkında hiçbir klinik veri yoktur (bakınız Bölüm 5.1).

Yetersiz virolojik yanıt

Yetersiz virolojik yanıtı sahip hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır (bakınız Bölüm 4.2 ve 4.4, Laboratuvar testleri).

Diğer HCV genotiplerinin tedavisinde INCIVO kullanımı

Genotip 1 dışında başka diğer HCV genotiplerine sahip hastaların tedavisini destekleyecek yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, non-genotip 1 HCV hastalarında INCIVO kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği

Orta şiddette ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl < 50 ml/dk) ya da hemodiyaliz tedavisi görenlerde güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Bakınız Bölüm 4.4 Laboratuvar testleri. Kreatinin klerensi < 50 ml/dk olan hastalar için aynı zamanda ribavirin Kısası Ürün Bilgilerine başvurunuz (aynı zamanda Bölüm 4.2 ve 5.2'ye bakınız).

Hepatik yetmezlik

INCIVO, ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C, skor ≥ 10) veya dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu popülasyonlarda önerilmemektedir.

INCIVO, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B, skor 7-9) olan HCV ile enfekte hastalarda çalışılmamıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan HCV (-) negatif hastalarda, telaprevire azalmış maruziyet gözlenmiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hepatit C ile enfekte hastalarda uygun INCIVO dozu saptanmamıştır. Dolayısıyla, böyle hastalarda INCIVO önerilmemektedir (bakınız Bölüm 4.2 ve 5.2).

INCIVO ile beraber uygulanmak zorunda olan peginterferon alfa ve ribavirin için bu ürünlerin Kısası Ürün Bilgilerine başvurunuz.

Organ transplant hastaları

Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde uygulanan INCIVO ile pre, peri ve post-transplant hastaların tedavisi açısından hiçbir klinik çalışma mevcut değildir (bakınız ayrıca Bölüm 4.5, İmmünosupresanlar).

HCV/HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ko-enfeksiyonu

HIV antiretroviral tedavisi almamış ya da tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin veya lamivudinle kombine olarak efavirenz veya atazanavir/ritonavir tedavisi almış ancak daha önce HCV tedavisi almamış, HIV ile enfekte 60 hastada peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde INCIVO kullanımı değerlendirilmiştir (Bakınız Bölüm 4.8 ve 5.1). HIV-antiviral preparatlar etkileşimleri için Bölüm 4.5'e bakınız.

HCV/HBV (hepatit B virüsü) ko-enfeksiyonu

HCV/HBV ko-enfekte hastaların tedavisinde INCIVO kullanımıyla ilişkili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adölesanlarda güvenlilik ve etkililiği saptanmadığından bu popülasyonda INCIVO kullanımı önerilmemektedir.

Tiroid hastalığı

INCIVO kombinasyon tedavisinde, daha önceki veya mevcut bir hipotiroidi durumunun kötüleşmesini ya da relapsını ya da yeni başlayan bir hipotiroidiyi işaret edecek şekilde tiroid stimüle edici hormon (TSH) yükselmeleri görülebilir (bakınız Bölüm 4.8). INCIVO kombinasyon tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında TSH düzeyleri belirlenerek, hipotiroidi olan hastalarda tiroid replasman tedavisinin ayarlanması dahil klinik olarak uygun tedavi yapılmalıdır (Bölüm 4.4 Laboratuvar Testleri).

INCIVO'nun bazı yardımcı maddeleri hakkında önemli bilgiler

Bu tıbbi ürün, her bir tablette 2.3 mg sodyum içermektedir, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda bu durum hesaba katılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Telaprevir, başlıca karaciğerde CYP3A tarafından metabolize edilmektedir ve bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. Metabolizmasında başka enzimler de rol oynayabilir (bakınız Bölüm 5.2). INCIVO'nun ve CYP3A ve/veya P-gp'yi indükleyen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması telaprevir plazma konsantrasyonunu azaltabilir. INCIVO'nun ve CYP3A ve/veya P-gp'yi inhibe eden tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması telaprevir plazma konsantrasyonunu artırabilir.

INCIVO güçlü, zamana bağlı bir CYP3A4 inhibitörü olup, aynı zamanda P-gp'yi belirgin olarak inhibe eder. Zamana bağımlılık CYP3A4 inhibisyonunun tedavinin ilk 2 haftasında yoğunlaşabileceğini gösterir. Tedavi bittikten sonra inhibisyonun tamamen yok olması için yaklaşık bir haftaya ihtiyaç olabilir. INCIVO'nun uygulanması, CYP3A veya P-gp substratı olan tıbbi ürünlerin sistemik maruziyetini artırabilir, bu sebeple bu ilaçların terapötik etkisi ve

advers reaksiyonları artabilir veya uzayabilir. Klinik çalışmalardan elde edilen ilaç-ilaç etkileşim sonuçlarına göre (örneğin, essitalopram, zolpidem, etinilestradiol), metabolik enzimlerin telaprevir tarafından indüklenmesi olasılığı dışlanamaz. Telaprevir organik anyon taşıyıcı polipeptidleri (OATPs) OATP1B1 ve OATP2B1 inhibe eder. INCIVO ile fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, bosentan ve repaglinid gibi bu taşıyıcılar tarafından taşınan ilaçların birlikte uygulanması dikkat edilmelidir (bakınız Tablo 2). Simvastatin birden fazla mekanizmanın etkilendiği maruz kalmada öngörülen belirgin bir artış nedeniyle kontrendikedir.

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yürütülmüştür.

Eş-zamanlı kullanımın kontrendike olduğu durumlar (bakınız Bölüm 4.3)

INCIVO, klerensleri CYP3A'ya yüksek oranda bağımlı olan ve eş zamanlı kullanıldığında yükselmiş plazma konsantrasyonları ile ilişkili ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden advers olaylara yol açabilecek ilaçlar; kardiyak aritmi tedavisi (ör. amiodaron, astemizol, bepridil, sisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin) veya periferik vazospazm ya da iskemi (ör. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin) veya rabdomiyoliz dahil miyopati (ör. lovastatin, simvastatin, atorvastatin) veya uzamış ya da artmış sedasyon veya solunum depresyonu (ör. oral uygulanan midazolam, triazolam) veya hipotansiyon ya da kardiyak aritmi (ör. alfuzosin ve pulmoner arteriyel hipertansiyon için sildenafil) gibi tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır.

INCIVO, intravenöz lidokain hariç Sınıf Ia veya III antiaritmiklerle birlikte uygulanmamalıdır. INCIVO, Sınıf Ic antiaritmikler olan propafenon ve flekainid ile birlikte, uygun klinik izlem ve EKG monitorizasyonu da dahil dikkatle kullanılmalıdır.

Rifampisin

Rifampisin, telaprevirin plazma Eğri Altı Alan (EAA) değerini yaklaşık %92 düşürür. Dolayısıyla, INCIVO rifampisin ile birlikte kullanılmamalıdır.

St John's wort (Hypericum perforatum, sarı kantaron)

Telaprevirin plazma konsantrasyonları, bitkisel bir preparat olan St John's wort (Hypericum perforatum, *sarı kantaron*) ile birlikte kullanımıyla azalabilir. Dolayısıyla St John's wort içeren bitkisel preparatlar INCIVO ile kombine kullanılmamalıdır.

Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital

İndükleyici ilaçlarla birlikte uygulanması daha düşük telaprevir maruziyetine ve daha düşük etkililik riskine neden olabilir. Bu nedenle, CYP3A enzimini güçlü biçimde indükleyen karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi ilaçlar ile telaprevirin birlikte kullanımı kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3).

CYP3A enzimini hafif ve orta dereceli olarak indükleyen ilaçlar

Spesifik doz önerisi bulunmadığı sürece, özellikle daha önce yapılan tedaviye yanıt alınamamış hastalarda (peginterferon alfa/ribavirin tedavisine kısmi yanıt alınmış ya da hiç yanıt alınamamış) CYP3A enzimini hafif ve orta dereceli olarak indükleyen ilaçlardan kaçınılmalıdır (Tablo 2'ye başvurunuz).

Diğer kombinasyonlar

Tablo 2, INCIVO ile ilaç etkileşimlerinin bir sonucu olarak dozlama önerilerini göstermektedir. Bu öneriler, ilaç etkileşim çalışmalarına (* ile gösterilmiştir) veya olası etkileşimlerin tahmini büyüklüğü ile ciddi advers olay ya da etkililik kaybı potansiyeline bağlıdır. İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarının çoğunluğu telaprevirin 8 saat arayla 750 mg dozu ile gerçekleştirilmiştir. Telaprevirin 12 saat arayla 1.125 mg (b.i.d.) rejimi ile günlük aynı doz ve benzer telaprevir maruziyeti sonucunda göreceli olarak ilaç etkileşimlerinin de benzer olması beklenir.

Her bir farmakokinetik parametre için okların yönleri (↑ = artar, ↓ = azalır, ↔ =değişiklik yok) %80-125 aralığın içerisinde (↔), altında (↓) veya üstünde (↑) olan geometrik ortama oranın %90 güven aralığına dayalıdır.

| Tablo 2: DİĞER TIBBİ ÜRÜNLERLE ETKİLEŞİMLER VE DOZ ÖNERİLERİ | | |
|---|--|--|
| Tedavi alanına göre tıbbi ürünler | INCIVO ya da birlikte uygulanan tıbbi ürünün konsantrasyonuna etki ve muhtemel mekanizma | Klinik yorum |
| ANALJEZİKLER | | |
| alfentanil fentanil | ↑ alfentanil ↑ fentanil | Telaprevir, alfentanil veya fentanilin özellikle tedavinin başlangıcında oral, bukkal, |

| | | |
|--|---|---|
| | | nazal ve uzun salımlı transdermal veya transmukozal müstahzarları ile birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin (solunum depresyonu dahil) dikkatle izlenmesi önerilir. Fentanil veya alfentanilin doz ayarlaması gerekli olabilir. En belirgin etkiler oral, nazal, ve bukkal/sublingual fentanil formülasyonlarında beklenir. |
| ANTIARİTMİKLER | | |
| lidokain (intravenöz) | ↑lidokain CYP3A enzim inhibisyonu | Akut ventriküler aritmilerin tedavisinde intravenöz lidokain uygulandığında dikkatli kullanım zorunludur ve klinik monitorizasyon önerilir. |
| digoksin* | ↑digoksin EAA 1.85 (1.70-2.00) C _{maks} 1.50 (1.36-1.65) Barsaklarda P-gp taşıması üzerine etki | Başlangıçta en düşük digoksin dozu- reçete edilmelidir. Serum digoksin konsantrasyonları izlenmeli ve arzulanan klinik etkiyi elde etmek için digoksin doz titrasyonu kullanılmalıdır. |
| ANTİBAKTERİYELLER | | |
| klaritromisin eritromisin telitromisin troleandomisin | ↑telaprevir ↑antibakteriyeller CYP3A enzim | INCIVO ile birlikte uygulandığında dikkatli kullanım zorunludur ve klinik izlem önerilmektedir. |

| | | |
|--|--|---|
| | inhibisyonu | Klaritromisin ve eritromisin ile QT intervali uzaması ve Torsade de Pointes bildirilmiştir. Telitromisin ile QT intervali uzaması bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.4). |
| ANTİKOAGÜLANLAR | | |
| varfarin | ↑ veya ↓ varfarin metabolik enzimlerin modülasyonu | Varfarin, telaprevir ile birlikte uygulandığında uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilmektedir. |
| dabigatran | ↑ dabigatran ↔ telaprevir Barsaklarda P-gp taşıması üzerine etki | Birlikte kullanımları dikkat gerektirir; laboratuvar ve klinik izlem önerilmektedir. |
| ANTİKONVÜLZANLAR | | |
| karbamazepin fenobarbital fenitoin | ↓ telaprevir ↑ karbamazepin ↑ veya ↓ fenitoin ↑ veya ↓ fenobarbital antikonvülzanlarla CYP3A enzim indüksiyonu ve telaprevirle CYP3A enzim inhibisyonu | Bu ajanlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. |

| ANTİDEPRESANLAR | | |
|-----------------|---|--|
| essitalopram* | <p>↔telaprevir</p> <p>↓essitalopram</p> <p>EAA 0.65 (0.60-0.70)</p> <p>C_{maks} 0.70 (0.65-0.76)</p> <p>C_{min} 0.58 (0.52-0.64)</p> <p>Mekanizma bilinmiyor.</p> | Etkileşimin klinikle ilişkisi bilinmemektedir. Telaprevir ile birlikte uygulandığında dozun artırılması gerekebilir. |
| trazodon | <p>↑trazodon</p> <p>CYP3A enzim inhibisyonu</p> | Trazodon veya desipraminin telaprevir ile birlikte kullanımı, bulantı, baş dönmesi, hipotansiyon ve bayılma gibi advers olaylara yol açabilir. Eğer trazodon telaprevir ile birlikte kullanılacak ise, kombinasyon dikkatle kullanılmalı ve daha düşük trazodon dozu düşünülmelidir. |
| ANTIEMETİKLER | | |
| domperidon | <p>↑domperidon</p> <p>CYP3A enzim inhibisyonu</p> | INCIVO ile domperidonun birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. |
| ANTİFUNGALLER | | |
| ketokonazol* | <p>↑ ketokonazol (200 mg)</p> <p>EAA 2.25 (1.93-2.61)</p> <p>C_{maks} 1.75 (1.51-2.03)</p> <p>↑ ketokonazol (400 mg)</p> <p>EAA 1.46 (1.35-1.58)</p> <p>C_{maks} 1.23 (1.14-1.33)</p> | Birlikte uygulama gerektiğinde, itrakonazolün (> 200 mg/gün) veya ketokonazolün (> 200 mg/gün) yüksek dozları önerilmemektedir. Birlikte kullanımları dikkat gerektirir; itrakonazol, posakonazol veya |

| | | |
|---------------------------|---|---|
| | <p>↑ telaprevir (ketokonazol 400 mg ile birlikte) EAA 1.62 (1.45-1.81) C_{maks} 1.24 (1.10-1.41)</p> <p>↑ itrakonazol ↑ posakonazol ↑ veya ↓ vorikonazol</p> <p>CYP3A enzim inhibisyonu</p> <p>Vorikonazolün metabolizmasında birden fazla enzim rol aldığından, telaprevir ile etkileşimini tahmin etmek zordur.</p> | <p>vorikonazol için klinik izleme önerilmektedir. Vorikonazol ve posakonazol ile QT intervali uzaması ve Torsade de Pointes bildirilmiştir. Ketokonazol ile QT intervali uzaması bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.4).</p> <p>Birlikte kullanımını destekleyecek yarar/risk oranı değerlendirmesi olmadıkça telaprevir alan hastalara vorikonazol uygulanmamalıdır.</p> |
| ANTİGUT | | |
| kolşisin | <p>↑ kolşisin</p> <p>CYP3A enzim inhibisyonu</p> | <p>Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara, kolşisin toksisitesi riski nedeniyle INCIVO ile kolşisin verilmemelidir. Böbrek ya da karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda kolşisin tedavisine ara verilmesi veya kolşisin ile ancak düşük dozda bir tedavi kürü önerilmektedir.</p> |
| ANTİMİKOBAKTERİYEL | | |
| rifabutin | <p>↓ telaprevir ↑ rifabutin</p> | <p>Telaprevir, azalmış konsantrasyonlardan dolayı</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | rifabutin ile CYP3A enzim induksiyonu ve telaprevirle CYP3A enzim inhibisyonu | daha az etkili olabilir. Telaprevir ve rifabutinin birlikte kullanımı önerilmemektedir. |
| rifampisin* | ↓ telaprevir EAA 0.08 (0.07-0.11) C _{maks} 0.14 (0.11-0.18) ↑ rifampisin rifampisin ile CYP3A enzim induksiyonu ve telaprevirle CYP3A enzim inhibisyonu | Telaprevir ve rifampisinin birlikte kullanımı kontrendikedir. |
| BENZODİAZEPİNLER | | |
| alprazolam* | ↑ alprazolam EAA 1.35 (1.23-1.49) C _{maks} 0.97 (0.92-1.03) | Etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir. |
| Parenteral uygulanan midazolam* oral midazolam* oral triazolam | ↑ midazolam (i.v.) EAA 3.40 (3.04-3.79) C _{maks} 1.02 (0.80-1.31) ↑ midazolam (p.o.) EAA 8.96 (7.75-10.35) C _{maks} 2.86 (2.52-3.25) ↑ triazolam CYP3A enzim inhibisyonu | Birlikte uygulama, solunum depresyonu ve/veya uzamış sedasyon durumunda klinik izlem ve uygun tıbbi yönetimin mümkün olacağı bir ortamda yapılmalıdır. Özellikle tek dozdan daha fazla midazolam uygulanıyorsa, parenteral midazolamın dozunun azaltılması düşünülmelidir. Telaprevir ile oral midazolamın ya da triazolamın birlikte uygulanması kontrendikedir. |

| | | |
|--|--|--|
| zolpidem (benzodiazepin olmayan sedatif)* | ↓ zolpidem EAA 0.53 (0.45-0.64) C _{maks} 0.58 (0.52-0.66) Etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. | Etkileşimin klinikle ilişkisi bilinmemektedir. İstenen klinik yanıtı ulaşmak için zolpidemin dozunun artırılması gerekebilir. |
| KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ | | |
| amlodipin* | ↑ amlodipin EAA 2.79 (2.58-3.01) C _{maks} 1.27 (1.21-1.33) CYP3A enzim inhibisyonu | Dikkatli olunmalı ve amlodipin dozunun azaltılması düşünülmelidir. Klinik izleme önerilmektedir. |
| diltiazem felodipin nikardipin nifedipin nisoldipin verapamil | ↑kalsiyum kanal blokerleri CYP3A enzim inhibisyonu ve/veya barsaklardan P-gp taşınması üzerine etki | Dikkatli olunmalı ve hastaların klinik izlemi önerilmektedir. |
| KORTİKOSTEROİDLER | | |
| Sistemik deksametazon | ↓telaprevir CYP3A enzim induksiyonu | Birlikte kullanımları telaprevirin terapötik etki kaybı ile sonuçlanabilir. Dolayısıyla bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır veya alternatifler düşünülmelidir. |
| İnhale/nazal flutikazon budesonid | ↑flutikazon ↑budesonid CYP3A enzim inhibisyonu | Budesonid veya flutikazonun telaprevir ile birlikte uygulanması sistemik kortikosteroid yan tesir riskine karşı hastaya potansiyel yararı |

| | | |
|--|---|---|
| | | ağır basmadıkça önerilmemektedir. |
| ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTİ | | |
| bosentan | ↑bosentan ↓telaprevir Bosentan ile CYP3A enzim indüksiyonu ve telaprevirle CYP3A enzim inhibisyonu ve organik anyon taşıyıcı polipeptitlerin (OATP) inhibisyonu | Dikkatli olunmalı ve klinik izleme önerilmektedir. |
| HIV-ANTİVİRAL AJANLAR: HIV-PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ (PI'lar) | | |
| atazanavir/ritonavir* | ↓telaprevir EAA 0.80 (0.76-0.85) C _{maks} 0.79 (0.74-0.84) C _{min} 0.85 (0.75-0.98) ↑atazanavir EAA 1.17 (0.97-1.43) C _{maks} 0.85 (0.73-0.98) C _{min} 1.85 (1.40-2.44) telaprevir ile CYP3A enzim inhibisyonu | Hiperbilirubinemi açısından klinik ve laboratuvar izlemi önerilir (bakınız Bölüm 4.4). |
| darunavir/ritonavir* | ↓telaprevir EAA 0.65 (0.61-0.69) C _{maks} 0.64 (0.61-0.67) C _{min} 0.68 (0.63-0.74) ↓darunavir EAA 0.60 (0.57-0.63) C _{maks} 0.60 (0.56-0.64) C _{min} 0.58 (0.52-0.63) | Darunavir/ritonavir ve telaprevirin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bakınız Bölüm 4.4). |

| | | |
|---|---|---|
| | Mekanizma bilinmiyor | |
| fosamprenavir/ritonavir* | <p>↓telaprevir EAA 0.68 (0.63-0.72) C_{maks} 0.67 (0.63-0.71) C_{min} 0.70 (0.64-0.77)</p> <p>↓amprenavir EAA 0.53 (0.49-0.58) C_{maks} 0.65 (0.59-0.70) C_{min} 0.44 (0.40-0.50)</p> <p>Mekanizma bilinmiyor</p> | Fosamprenavir/ritonavir ve telaprevirin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bakınız Bölüm 4.4). |
| lopinavir/ritonavir* | <p>↓ telaprevir EAA 0.46 (0.41-0.52) C_{maks} 0.47 (0.41-0.52) C_{min} 0.48 (0.40-0.56)</p> <p>↔lopinavir EAA 1.06 (0.96-1.17) C_{maks} 0.96 (0.87-1.05) C_{min} 1.14 (0.96-1.36)</p> <p>Mekanizma bilinmiyor</p> | Lopinavir/ritonavir ve telaprevirin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bakınız Bölüm 4.4). |
| HIV-ANTİVİRAL AJANLAR: REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ | | |
| efavirenz* | <p>↓ telaprevir her 8 saatte bir 1.125 mg (her 8 saatte bir 750 mg doza kıyasla) EAA 0.82 (0.73-0.92) C_{maks} 0.86 (0.76-0.97) C_{min} 0.75 (0.66-0.86)</p> <p>↓efavirenz (+her 8 saatte bir 1.125 mg</p> | Birlikte uygulanacaksa telaprevir her 8 saatte bir 1.125 mg'lık dozda kullanılmalıdır (bakınız Bölüm 4.4) |

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| | <p>telaprevir)</p> <p>EAA 0.82 (0.74-0.90)</p> <p>C_{max} 0.76 (0.68-0.85)</p> <p>C_{min} 0.90 (0.81-1.01)</p> <p>efavirenz ile CYP3A enzim indüksiyonu</p> | |
| tenofovir disoproksil fumarat* | <p>↔ telaprevir</p> <p>EAA 1.00 (0.94-1.07)</p> <p>C_{maks} 1.01 (0.96-1.05)</p> <p>C_{min} 1.03 (0.93-1.14)</p> <p>↑ tenofovir</p> <p>EAA 1.30 (1.22-1.39)</p> <p>C_{maks} 1.30 (1.16-1.45)</p> <p>C_{min} 1.41 (1.29-1.54)</p> <p>Barsaklarda P-gp taşınması üzerine etki</p> | Yakın klinik ve laboratuvar izlemi gereklidir (bakınız Bölüm 4.4). |
| abakavir zidovudin | Çalışma bulunmamaktadır. | Abakavir veya zidovudinin plazma konsantrasyonlarını etkileyebileceğinden telaprevirin UDP-glukuronil transferazlar üzerinde etkisi göz ardı edilmemelidir. |
| etravirine* | <p>↓ telaprevir (her 8 saatte bir 750 mg)</p> <p>EAA 0.84 (0.71-0.98)</p> <p>C_{max} 0.90 (0.79-1.02)</p> <p>C_{min} 0.75 (0.61-0.92)</p> <p>↔ etravirine (+her 8 saatte bir 750 mg telaprevir)</p> | Birlikte kullanıldıklarında doz ayarlamasına gerek yoktur. |

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| | EAA 0.94 (0.85-1.04) C _{max} 0.93 (0.84-1.03) C _{min} 0.97 (0.86-1.10) | |
| rilpivirine* | ↓ telaprevir (her 8 saatte bir 750 mg) EAA 0.95 (0.76-1.18) C _{max} 0.97 (0.79-1.21) C _{min} 0.89 (0.67-1.18) ↑ rilpivirine (+her 8 saatte bir 750 mg telaprevir) EAA 1.78 (1.44-2.20) C _{max} 1.49 (1.20-1.84) C _{min} 1.93 (1.55-2.41) | Birlikte kullanıldıklarında doz ayarlamasına gerek yoktur. |
| İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ | | |
| raltegravir* | ↔ telaprevir EAA 1.07 (1.00-1.15) C _{maks} 1.07 (0.98-1.16) C _{min} 1.14 (1.04-1.26) ↑ raltegravir EAA 1.31 (1.03-1.67) C _{maks} 1.26 (0.97-1.62) C _{min} 1.78 (1.26-2.53) | Birlikte kullanıldıklarında doz ayarlamasına gerek yoktur. |
| HMG-CoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ | | |
| atorvastatin* | ↑ atorvastatin EAA 7.88 (6.82-9.07) C _{maks} 10.6 (8.74-12.85) Telaprevir ile CYP3A enzim ve OATP'lerin inhibisyonu | Telaprevir ve atorvastatinin birlikte kullanımı kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3). |

| | | |
|--|--|---|
| fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin | ↑ statin Telaprevir tarafından CYP3A ve OATPs inhibisyonu | Dikkatli olunmalı ve klinik izleme önerilmektedir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri INCIVO ile kontrendikedir. Bölüm 4.3 e başvurunuz. |
| HORMONAL KONTRASEPTİFLER / ESTROJEN | | |
| etinilestradiol* noretindron* | ↓ etinilestradiol EAA 0.72 (0.69-0.75) C _{maks} 0.74 (0.68-0.80) C _{min} 0.67 (0.63-0.71) ↔ norethindron EAA 0.89 (0.86-0.93) C _{maks} 0.85 (0.81-0.89) C _{min} 0.94 (0.87-1.00) Mekanizma bilinmiyor. | Telaprevirle birlikte hormonal kontraseptif kullanımında hormonal olmayan ek kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır. Hormon replasman tedavisi için estrojen kullanılan hastalarda, estrojen yetersizliğinin işaretleri açısından klinik izlem yapılmalıdır. (Bakınız Bölüm 4.4 ve 4.6.) |
| İMMÜNOSUPRESANLAR | | |
| siklosporin* takrolimus* sirolimus | ↑ siklosporin EAA 4.64 (3.90-5.51) C _{maks} 1.32 (1.08-1.60) ↑ takrolimus EAA 70.3 (52.9-93.4)** C _{maks} 9.35 (6.73-13.0)** ↑ sirolimus ↑ telaprevir ** azaltılmış dozla elde edilen | İmmünosupresanların dozlam intervallerinin uzatılması ve anlamlı doz azaltmaları gerekebilir. Telaprevir ile birlikte uygulandıklarında immünosupresanların kan düzeyleri, renal fonksiyon ve immünosupresanlarla ilişkili yan tesirlerin yakın takibi önerilmektedir. Takrolimus QT intervalini uzatabilir (bakınız Bölüm 4.4). |

| | | |
|-------------------------------|--|---|
| | verilere dayanarak hesaplanmıştır | |
| | CYP3A enzim inhibisyonu, taşıyıcı proteinlerin inhibisyonu | |
| İNHALE BETA AGONİSTLER | | |
| salmeterol | ↑ salmeterol CYP3A enzim inhibisyonu | Salmeterol ve telaprevirin birlikte uygulanması önerilmemektedir. Bu kombinasyon, QT uzaması, çarpıntı ve sinüs taşikardisi gibi salmeterol ile ilişkili kardiyovasküler advers olaylarda risk artışı ile sonuçlanabilir (bakınız Bölüm 4.4). |
| İNSÜLİN SALGILATICILAR | | |
| rapeglinid | ↑ rapeglinid Telaprevir tarafından OATPs inhibisyonu | Dikkatli olunmalı ve hastaların klinik izlemi önerilmektedir. |
| NARKOTİK ANALJEZİK | | |
| metadon* | ↓ R-metadon EAA 0.71 (0.66-0.76) C _{maks} 0.71 (0.66-0.76) C _{min} 0.69 (0.64-0.75) Bağlanmamış R-metadon konsantrasyonları üzerinde herhangi bir etki yoktur. Metadonun plazma | Telaprevir ile birlikte kullanımı başlatılırken metadon için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, bazı hastalarda idame tedavisi sırasında metadon dozunun ayarlanması gerekebileceğinden klinik izlem önerilmektedir. Metadon ile QT intervali uzaması ve Torsade de Pointes |

| | | |
|---------------------------------------|--|--|
| | proteinlerinden ayrılması. | bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.4). Telaprevir tedavisinin başlangıcında ve tedavi boyunca EKG ile izlem gerekir. |
| buprenorfin* | ↔ buprenorfin EAA 0.96 (0.84-1.10) C _{maks} 0.80 (0.69-0.93) C _{min} 1.06 (0.87-1.30) | Birlikte kullanıldıklarında buprenorfin dozunun ayarlamasına gerek yoktur. |
| PDE-5 İNHİBİTÖRLERİ | | |
| sildenafil tadalafil vardenafil | ↑ PDE-5 inhibitörleri CYP3A enzim inhibisyonu | Telaprevirin sildenafil veya vardenafil ile birlikte kullanımı önerilmez. Eretil fonksiyon bozukluğu tedavisinde tadalafil, 72 saat içinde 10 mg'ı aşmayacak şekilde ve tadalafil ile ilişkili advers olaylar açısından yakın izlem yapılarak kullanılabilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafil veya tadalafil ile telaprevirin birlikte uygulanması kontrendikedir. |
| PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ | | |
| esomeprazol* | ↔ telaprevir EAA 0.98 (0.91-1.05) C _{maks} 0.95 (0.86-1.06) | Proton pompası inhibitörleri doz değişikliği olmaksızın kullanılabilirler. |

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi;

Telaprevir: B

Telaprevir'in, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine tedavisi: X

Telaprevir'in hamilelikte kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insan üreme toksisitesi bakımından yetersizdir (bakınız Bölüm 5.3). Telaprevir, sıçanlarda (köpeklerde değil) geri dönüşlü olan ve fertilitiyi etkilemeyen tarzda testislerde dejeneratif değişikliklere neden olmuştur.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Gebelikte ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda INCIVO kullanımı önerilmez.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavinin ardından aşağıda anlatıldığı süre boyunca etkili doğum kontrol yöntemi uygulamak zorundadırlar.

Gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, insanlardaki üreme toksisitesini gösterme açısından yetersizdir (bakınız Bölüm 5.3). Gebelikte ve kontrasepsiyon uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda INCIVO kullanımı önerilmez.

Telaprevir, ribavirin ve peginterferon alfa ile birlikte kombinasyonda kullanılmak zorunda olduğundan, bu tıbbi ürünlerle ilişkili kontrendikasyon ve uyarılar kombinasyon tedavisi için de geçerlidir.

INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte kombine tedavi olarak kullanılmak zorunda olduğu için, çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar ve eşleri, ve aynı şekilde erkek hastalar ve eşleri INCIVO tedavisi sırasında 2 etkin kontrasepsiyon yöntemini bir arada kullanmalıdır. INCIVO tedavisinin tamamlandıktan sonra ribavirinin Kısa Ürün Bilgi'sinde ve aşağıda tarif edildiği şekilde kontrasepsiyona devam edilmelidir.

Hormonal kontraseptiflere devam edilebilir ancak INCIVO kullanımı sırasında ve INCIVO tedavisinin kesilmesinden sonraki iki ayda güvenilir bir kontrasepsiyon sağlamayabilir (bakınız Bölüm 4.5). Bu dönem boyunca çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, ek olarak iki hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. INCIVO tedavisinin

tamamlanmasından ardından 2 ay geçtikten sonra hormonal kontraseptifin yeniden etkili iki kontraseptif yöntemden biri olarak kullanılması uygundur.

Ek bilgi için ribavirin ve peginterferon alfanın Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

Gebelik dönemi

INCIVO kombinasyon tedavisindeki ribavirinin uygulandığı tüm hayvan türlerinde önemli teratojen ve/veya embriyosidal etkilere neden olduğu gösterilmiştir; bu nedenle ribavirinle kombine kullanılan INCIVO gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Telaprevir ve ana metaboliti sıçan sütüne geçer (bakınız Bölüm 5.3).

Telaprevirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde INCIVO ile kombine peginterferon alfa ve ribavirin tedavisinin potansiyel advers reaksiyonları nedeniyle, tedavi başlatılmadan önce emzirme kesilmelidir. Ayrıca ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Üreme yeteneği / fertilité

INCIVO'nun, sıçanlarda fertilité veya doğurganlık üzerine hiçbir etki oluşturmadığı bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INCIVO'nun, araç veya makine kullanma yeteneği üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. INCIVO alan hastaların bazılarında senkop ve retinopati görüldüğü bildirilmiştir ve bu durum hastaların araç veya makine kullanma yeteneğini değerlendirirken dikkate alınmalıdır.

Ek olarak peginterferon alfa ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

INCIVO genel güvenlilik profili, INCIVO kombinasyon tedavisi alan 3,441 deneye içeren tüm mevcut havuzlanmış Faz 2 ve 3 klinik çalışma verilerine (hem kontrollü hem kontrolsüz) dayalıdır.

INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin ile uygulanmak zorundadır. Bu ajanların ilişkilendirilmiş advers reaksiyonları için Kısa ürün Bilgisine başvurunuz.

En az orta şiddetli (Evre 2 ve üzeri) ilaç reaksiyonu insidansı plasebo grubuna göre INCIVO grubunda daha yüksektir.

INCIVO/plasebo tedavi fazı sırasında INCIVO grubundaki en az Evre 2'lik (insidans \geq %5.0) en sıklıkla bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları anemi, deri döküntüsü, kaşıntı bulantı ve kusma olmuştur.

INCIVO/plasebo tedavi fazı sırasında en sıklıkla bildirilen INCIVO grubundaki en az Evre 3'lük (insidans \geq %1.0) en sıklıkla bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları anemi, deri döküntüsü, trombositopeni, lenfopeni, kaşıntı ve bulantı olmuştur.

INCIVO ile bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları Tablo 3'de sunulmaktadır.

Advers İlaç Reaksiyonları, sistem organ sınıfı ve sıklığına (SOC) göre listelenmektedir: Çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100), seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplaması içerisinde, Advers İlaç Reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

| Tablo 3: Plasebo kontrollü Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında (bir araya getirilmiş veriler) HCV enfekte deneklerde INCIVO (peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonunda alınan) advers ilaç reaksiyonları | | |
|---|--------------------------|---|
| Sistem Organ Sınıfı (SOC) | Sıklık kategorisi | Advers İlaç Reaksiyonları INCIVO, peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisi N=1,346 |
| Enfeksiyon ve enfestasyonlar | Yaygın | Oral kandidiyazis |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Çok yaygın | anemi |
| | Yaygın | Trombositopeni ^b , lenfopeni ^b |
| Endokrin hastalıkları | Yaygın | hipotiroidi |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Yaygın | Hiperürisemi ^b hipokalemi ^b |
| | Yaygın olmayan | gut |
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın | disguzi, senkop |
| Göz hastalıkları | Yaygın olmayan | retinopati |

| | | |
|--|----------------|--|
| Gastrointestinal hastalıkları | Çok yaygın | bulantı, diyare, hemoroid, kusma, proktalji, |
| | Yaygın | anal kaşıntı, rektal hemoraji, anal fissür |
| | Yaygın olmayan | proktit |
| Hepatobiliyer hastalıkları | Yaygın | Hiperbilirubinemi ^b |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Çok yaygın | kaşıntı, deri döküntüsü |
| | Yaygın | egzema, yüzde şişkinlik, ekfoliyatif döküntü |
| | Yaygın olmayan | eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç döküntüsü (DRESS), ürtiker |
| | Seyrek | Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, TEN |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Yaygın olmayan | kan kreatinin düzeylerinde yükselme ^b |
| Genel bozukluklar ve uygulama yeri ile ilişkili durumlar | Yaygın | periferik ödem, ürün tadında değişiklikler |

^a plasebo kontrollü Faz 2 ve 3 klinik çalışmalar (toplanmış veriler) 1,346 HCV enfekte hastayı içerir.

^b görülme sıklıkları, advers etki bildirim sıklıklarına dayanmaktadır (ek olarak aşağıdaki "Laboratuvar anormallikleri"ne bakınız)

Ek çalışma, Çalışma C211 analizinde, INCIVO 1.125 mg günde iki kez kombinasyon tedavisinin güvenlik profili ile INCIVO 750 mg 8 saatte bir kombinasyon tedavisi alan hastalar için güvenlilik profili benzerdir. Yeni güvenlik bulguları tespit edilmemiştir.

Laboratuvar anormallikleri

Plasebo kontrollü Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarından bir araya getirilmiş verilerden INCIVO kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen HCV-enfekte deneklerde gözlenen, başlangıca göre kötüleme gösteren ve advers ilaç reaksiyonu olduğu düşünülen en az orta şiddetteki (Evre 2 ve üzeri) seçilmiş laboratuvar anormallikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

| Tablo 4: Plasebo kontrollü Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarından bir araya getirilmiş verilerden INCIVO kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen HCV-enfekte deneklerde gözlenen başlangıca göre kötüleme gösteren ve advers ilaç reaksiyonu olduğu düşünülen seçilmiş (DAIDS^a derece 2 ve üzeri) laboratuvar anormallikleri | | | | |
|---|-----------------------------|---|--|-------------------------------------|
| | | Derece 2 | Derece 3 | Derece 4 |
| Artış^b | | | | |
| | ürik asit | %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) |
| | total kolesterol | %15.4 (6.20-7.77 mmol/l 240 - 300 mg/dl) | %2.0 (> 7.77 mmol/l > 300 mg/dl) | NA |
| | düşük dansiteli lipoprotein | %6.9 (4.13-4.90 mmol/l 160-190 mg/dl) | %2.5 (≥ 4.91 mmol/l ≥ 191 mg/dl) | NA |
| | kreatinin | %0.9 (1.4-1.8 x ULN) | %0.2 (1.9-3.4 x ULN) | %0 (> 3.4 x ULN) |
| Azalma^b | | | | |
| | hemoglobin | %27.0 (9.0-9.9 g/dl ya da 3.5-4.4 g/dl olan herhangi bir azalma) | %51.1 (7.0-8.9 g/dl ya da ≥ 4.5 g/dl olan herhangi bir azalma) | %1.1 (< 7.0 g/dl) |
| | trombosit sayısı | %24.4 (50,000- 99,999/mm ³) | %2.8 (25,000- 49,999/mm ³) | %0.2 (< 25,000/mm ³) |
| | mutlak lenfosit sayısı | %13.1 (500-599/mm ³) | %11.8 (350-499/mm ³) | %4.8 (< 350/mm ³) |
| | potasyum | %1.6 (2.5-2.9 mEq/l) | %0 (2.0-2.4 mEq/l) | %0 (< 2.0 mEq/l) |

NA = uygulanabilir değil

^a Bir araya getirilmiş laboratuvar veri kümelerinde Erişkin ve Pediyatrik Advers Olaylar Ciddiyet Derecelendirmesi için AIDS Tablo Bölümü (DAIDS, versiyon 1.0, Aralık 2004) kullanılmıştır.

^b görülme sıklıkları, her bir parametre için denek sayısı ile hesaplanmıştır.

Laboratuvar değerlerinin çoğu, 48. haftaya kadar peginterferon alfa ve ribavirin ile gözlenenenden daha düşük düzeylerde kalan trombosit sayıları hariç, 24. haftaya kadar peginterferon alfa ve ribavirin ile gözlenen düzeylere geri dönmüştür (bakınız Bölüm 4.4).

Serum ürik asit düzeylerindeki artışlar, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyonda INCIVO ile tedavi sırasında çok yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. INCIVO tedavisinin sonlanmasından sonra, ürik asit düzeyleri, takip eden 8 hafta süresince tipik olarak azalmaktadır ve tek başına peginterferon alfa ve ribavirin alan hastalarda gözlenenlerle kıyaslanabilir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Deri döküntüsü

INCIVO kombinasyon tedavisiyle DRESS, SJS ve TEN dahil olmak üzere ciddi, potansiyel hayatı tehdit eden ve ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir. (Bölüm 4.4'e bakınız). Plasebo kontrollü Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında, INCIVO peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte uygulandığında döküntü insidansının ve ciddiyetinin arttığı bildirilmiştir. INCIVO tedavisi sırasında döküntü olayları (tüm derecelerde) INCIVO kombinasyon tedavisi alan hastaların %55'inde ve peginterferon alfa ve ribavirin alan hastaların %33'ünde bildirilmiştir. Döküntülerin %90'ından fazlasının hafif ila orta derece ciddiyette olduğu saptanmıştır. INCIVO kombinasyon tedavisi sırasında bildirilen döküntüler, tipik olarak kaşıntılı, ekzamatöz döküntü şeklinde değerlendirilmiş ve vücut yüzey alanının %30'undan daha azını etkilemiştir. Döküntülerin yarısının, ilk 4 hafta esnasında başladığı, ancak döküntülerin INCIVO kombinasyon tedavisi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabildiği belirlenmiştir. Hafif ve orta derecedeki döküntülerde INCIVO kombinasyon tedavisinin kesilmesi gerekli değildir.

Döküntülerin izlenmesi ve INCIVO, ribavirin ve peginterferon alfa tedavisinin kesilmesi hakkındaki öneriler için Bölüm 4.4'e bakınız. Hafif ve orta derecede döküntüsü olan hastalarda lezyonlarda ilerleme sık olmasa da (%10'dan daha az) ilerleme belirtileri yönünden izlenmelidir. Klinik çalışmalarda hastaların büyük çoğunluğuna antihistaminikler ve topikal kortikosteroidler uygulanmıştır. Döküntülerde düzelme INCIVO dozlamasının tamamlanmasından ve kesilmesinden sonra meydana gelmektedir; ancak, döküntülerin tam geçmesi haftalar alabilir.

Anemi

Plasebo kontrollü Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında, INCIVO kombinasyon tedavisi alan hastaların %32.1'inde ve sadece peginterferon alfa ve ribavirin alan hastaların %14.8'inde anemi (tüm derecelerde) bildirilmiştir. Aneminin yönetimi için ribavirin doz azaltılması kullanılmıştır. INCIVO kombinasyon tedavisi sırasında gelişen anemi için ribavirin dozu hastaların %21.6'sında azalırken sadece peginterferon alfa ve ribavirin alan hastaların ise %9.4'ünde azaltılması gerekmiştir. Faz 2 ve 3 çalışmalarında eritropoet uyarıcı ajanlara (ESA'lar) genellikle izin verilmemiştir, sadece hastaların %1'inde kullanılmıştır.

Plasebo kontrollü Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında, INCIVO kombinasyon tedavisi alan hastaların %2.5'unda ve sadece peginterferon alfa ve ribavirin alan hastaların %0.7'sinde INCIVO / plasebo tedavi fazları sırasında transfüzyon uygulandığı bildirilmiştir. Bu çalışma dönemlerinin tümü için transfüzyon oranları sırasıyla %4.6 ve %1.6'dır. Plasebo kontrollü Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında, peginterferon alfa ve ribavirin alan hastaların %0.5'ine karşın, INCIVO kombinasyon tedavisi alan hastaların %0.9'u anemi nedeniyle INCIVO kombinasyon tedavisini bırakmıştır. Anemi nedeniyle tedavide sadece INCIVO'yu bırakan hasta oranı ise %1.9'dur (bakınız Bölüm 4.4).

Anorektal belirti ve semptomlar

Klinik çalışmalarda, bu tür olayların çoğunluğu (ör. hemoroidler, anorektal rahatsızlık, anal kaşıntı ve rektal yanma) hafif ila orta derecedeydi, çok azı tedavinin sonlandırılmasına yol açmıştır ve INCIVO dozlamasının tamamlanmasından sonra geçmiştir.

HIV-1 ile ko-enfekte hastalar

INCIVO'nun antiretroviral tedavi almamış ya da tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabinle kombine olarak efavirenz tedavisi almış HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalardaki (n=38) güvenlilik profili, mono enfekte HCV hastalardaki güvenlilik profili ile benzer olmuştur. Atazanavir/ritonavir alan INCIVO kombinasyon tedavi grubundaki hastalar ile peginterferon alfa ve ribavirin grubundaki hastalar 2. hafta ile başlayıp 12. haftada başlangıca dönen indirekt bilirubin seviyelerinde geçici artışa maruz kalmıştır.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşından küçük çocuklarda INCIVO güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Hiçbir veri mevcut değildir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dokümanite edilen en yüksek INCIVO dozu, sağlıklı gönüllülerde 4 gün süreyle her 8 saatte bir 1.875 mg idi. Bu çalışmada aşağıdaki yaygın advers olaylar her 8 saatte bir uygulanan 750 mg'lık rejime kıyasla her 8 saatte bir uygulanan 1.875 mg'lık rejimle daha sıklıkla bildirilmiştir: bulantı, baş ağrısı, diyare, iştah azalması, disguzi ve kusma.

INCIVO ile doz aşımı için herhangi bir spesifik antidot bulunmamaktadır. INCIVO ile doz aşımının tedavisi, yaşamsal bulguların izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesini içeren genel destekleyici önlemleri içermektedir. Endike olduğunda, henüz absorbe olmamış aktif maddenin uzaklaştırılması kusturma veya gastrik lavaj ile sağlanabilir. Aktif kömür uygulaması da henüz absorbe olmamış aktif maddenin uzaklaştırılmasında yardımcı olarak kullanılabilir.

Telaprevirin periton diyalizi veya hemodiyalizle diyalize olup olmayacağı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviral

ATC Kodu: J05AE11

Etki mekanizması

Telaprevir, viral replikasyon için temel olan HCV NS3•4A serin proteaz enziminin inhibitörüdür.

In vitro çalışmalar

HCV'ye karşı telaprevirin aktivitesi

HCV alt-tip 1b replikasyon tayininde, yabancıl-tip HCV'ye karşı telaprevir IC₅₀ değeri, 0.28 mikromolarlık alt-tip 1a enfeksiyöz virüs tayini IC₅₀'ye benzer şekilde 0.354 mikromolar idi.

Direnç

Tedavi sırasında virolojik başarısızlık ya da relaps meydana gelmesiyle ilişkili HCV varyantları replikon testinde bölge hedefli mutajenezle değerlendirilmiştir. V36A/M, T54A/S, R155K/T ve A156S varyantı telaprevire karşı daha düşük seviyelerde *in vitro* direnç sergilemiştir (telaprevirin IC₅₀ değerinde 3 ila 25 kat artış görülmüştür), A156V/T ve V36M+R155K varyantı ise telaprevire karşı daha yüksek seviyelerde *in vitro* direnç ortaya

koymuştur (telaprevirin IC₅₀ değerinde > 25 kat artış görülmüştür). Hastalardan alınan dizilerden elde edilen replikon varyantları benzer sonuçlar sergilemiştir.

Telaprevire karşı dirençli varyantların *in vitro* replikasyon kapasitesinin yabanıl-tip virüse kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Çapraz-direnç

Telaprevire karşı dirençli varyantlar HCV replikon sisteminde temsili nitelikteki proteaz inhibitörlerine karşı çapraz direnç açısından test edilmiştir. Konum 155 ya da 156'da tek ikameye sahip olan replikonlar ve rezidü 36 ve 155'te ikamelere sahip olan ikili varyantlar büyük çeşitlilikte duyarlılıklarla tüm proteaz inhibitörlerine karşı çapraz direnç sergilemiştir. Üzerinde çalışılan telaprevire karşı dirençli varyantların tümü replikon sisteminde interferon-alfa, ribavirin ve temsili nitelikteki HCV nükleosid ve non-nükleosid polimeraz inhibitörlerine karşı tamamen duyarlı kalmıştır. Telaprevir gibi bir HCV NS3-4A proteaz inhibitörü bazlı tedaviyle başarısızlık yaşamış olan hastaların yeniden tedavi edilmesi konusunda klinik veri ve tekrarlanan telaprevir tedavisi kürleri hakkında veri bulunmamaktadır.

Klinik viroloji çalışmaları

Telaprevir konusunda yürütülen Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarında başlangıçta (tedavi öncesinde) telaprevire dirençli baskın varyantlara sahip olan daha önce tedavi görmemiş ve daha önce tedavi başarısızlığı yaşamış hastalar nadirdi (V36M, T54A ve R155K <%1 ve T54S %2,7). Başlangıçta telaprevire karşı baskın direnç varlığı, peginterferon alfa ve ribavirinle başarılı bir tedavi uygulanmasına engel olmamaktadır. Başlangıçta telaprevire dirençli baskın varyantların varlığının önemi en çok, zayıf interferon cevabı olan, daha önceki tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda en yüksek düzeydedir.

Bir Faz 3 klinik çalışmasında bir T12/PR rejimiyle tedavi edilen 1.169 hastanın toplam 215'inde tedavi sırasında virolojik başarısızlık (n = 125) ya da relaps (n = 90) meydana gelmiştir. Bu 215 hasta üzerinde yürütülen HCV popülasyon dizi analizleri temelinde, virolojik başarısızlık yaşayan 105 hastada (%84), relaps yaşayan 55 hastada (%61) telaprevire dirençli HCV varyantları ortaya çıktığı tespit edilmiştir ve virolojik başarısızlık yaşayan 15 hastada (%12) ve relaps yaşayan 24 hastada (%27) yabanıl-tip virüs saptanmıştır. On altı (%7) hastanın HCV dizi analizi verileri mevcut değildi. Telaprevire dirençli varyantlar konusunda yürütülen dizi analizlerinde, telaprevirin etki mekanizmasıyla uyumlu şekilde, NS3-4A

proteaz bölgesinin 4 konumunda değişiklikler tespit edilmiştir (V36A/M, T54A/S, R155K/T ve A156S/T/V). Faz 3 klinik çalışması C211’de, günde iki defa (b.i.d.) 1.125 mg telaprevir alan hastalarla 8 saatte bir (q8h) 750 mg telaprevir alan hastalar arasında, ortaya çıkan varyantların tipi açısından herhangi bir fark görülmemiştir. Başarısızlık meydana geldiği sırada iki tedavi grubunda benzer oranlarda hastanın telaprevire dirençli varyantlara sahip olduğu saptanmıştır. Telaprevir tedavisi sırasında virolojik başarısızlık yaşanmasının ağırlıklı olarak yüksek seviyede dirençli varyantlarla, relapsın ise ağırlıklı olarak daha düşük seviyede dirençli varyantlarla ya da yabancı-tip virüsle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Genotip 1a HCV’ye sahip hastaların ağırlıklı olarak tekli ve kombinasyon V36M ve R155K varyantlarına, genotip 1b HCV’ye sahip hastaların ise ağırlıklı olarak V36A, T54A/S ve A156S/T/V varyantlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu fark muhtemelen, genotip 1b ile genotip 1a’ya kıyasla V36M ve R155K ikameleri için daha yüksek bir genetik bariyer söz konusu olmasından kaynaklanmaktadır.

Telaprevir ile tedavi edilen hastalar arasında, tedavi sırasında virolojik başarısızlık yaşama sıklığının genotip 1a’ya sahip hastalarda, genotip 1b’ye sahip hastalardakine kıyasla ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalarda, diğer popülasyonlardakine (daha önce tedavi görmemiş olan hastalar, daha önce relaps yaşamış olan hastalar ve daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalar) kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (bakınız Bölüm 5.1, Klinik Deneyim, Daha Önce Tedavi Görmüş Olan Yetişkinlerdeki Etkinlik).

SVR’ye ulaşamayan INCIVO ile tedavi edilmiş hastaların takip analizleri, telaprevir tedavisi sonrasında yabancı-tip virüs popülasyonunun arttığını ve telaprevir-dirençli varyant popülasyonunun zamanla saptanamaz hale geldiğini göstermiştir. Telaprevir-dirençli varyantların tedavi sırasında ortaya çıktığı 108, 111 ve C216 Faz 3 çalışmalarındaki, tedavi görmemiş ve daha önce tedavi edilmiş 255 kişiden, 152 kişi (%60) popülasyon dizilimi ile saptanan dirençli varyanta sahip değildi (ortalama 10 aylık takip süresi). Bu 255 hastada saptanan 393 dirençli varyanttan, NS3-36’nın %68’i, NS3-54’ün %84’ü, NS3-155’in %59’u, NS3-156’nın %86’sı ve NS3-36M+NS3-155K varyantlarının %52’si daha sonraları saptanamamıştır.

Faz 2 ya da Faz 3 çalışmalarında INCIVO rejimiyle tedavi edilmiş ve SVR elde edememiş olan daha önce tedavi görmemiş ya da tedavi başarısızlığı yaşamış 98 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir takip çalışmasında, hastaların %85’inde (83/89) artık telaprevire dirençli varyantlar tespit edilememekteydi (medyan takip süresi 27,5 ay). Popülasyon dizi analiziyle yabancı tip HCV’ye sahip olduğu tespit edilen bir hasta alt grubu (n=20) üzerinde yürütülen

ve telaprevir tedavisinin başlangıcının öncesiyle takip arasında dirençli varyantların sıklığının karşılaştırıldığı klonal dizi analizi, tüm hastalarda HCV varyantı popülasyonunun tedavi öncesi seviyelere geri dönmüş olduğunu göstermiştir. Popülasyon dizi analizinde telaprevire karşı dirençli olan varyantlar tespit edilemeye kadar geçen sürenin ağırlıklı olarak genotip 1a'ya sahip hastalarda gözlemlenen NS3-36 (6 ay), NS3-155 (9 ay) ve NS3-36M+NS3-155K (12 ay) varyantlarıyla, ağırlıklı olarak genotip 1b'ye sahip hastalarda gözlemlenen NS3-54 (2 ay) ve NS3-156 (3 ay) varyantlarıyla olana kıyasla daha uzun olduğu görülmüştür.

Klinik deneyim

INCIVO'nun genotip 1 kronik hepatit C enfeksiyonuna sahip hastalardaki etkililiği ve güvenliliği dört Faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir: daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde gerçekleştirilen 3 çalışma ve daha önce tedavi görmüş hastalar üzerinde gerçekleştirilen 1 çalışma (relaps yaşamış olan hastalar, kısmi yanıt vermiş olan hastalar ve hiç yanıt vermemiş olan hastalar). 108, 111 ve C216 kodlu bu çalışmalardaki kişiler, kompanse karaciğer hastalığına, saptanabilir HCV RNA düzeyine ve kronik hepatit C ile uyumlu karaciğer histopatolojisine sahipti.

Aksi belirtilmediği takdirde, INCIVO 8 saatte bir (q8h) 750 mg'lik bir dozajla uygulanmıştır; peginterferon alfa-2a dozu 180 mikrogram/hafta, ribavirin dozu ise 1.000 mg/gün (vücut ağırlığı < 75 kg olan hastalarda) ya da 1.200 mg/gün (vücut ağırlığı ≥ 75 kg olan hastalarda) şeklindedir. Plazma HCV RNA değerleri, Yüksek Safılık Sistemi ile kullanımda, COBAS® TaqMan® HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntem, 25 IU/ml'lik bir alt saptama sınırına sahipti. Çalışma 108, 111 ve C216'ya ilişkin Faz 3 çalışma sonuçlarının tanımlanmasında, virolojik iyileşme olarak kabul edilen SVR, 72. çalışma haftası viziti aralığında, aralıktaki mevcut son ölçüm kullanılarak yürütülen HCV RNA değerlendirmesine dayanılarak tanımlanmıştır. 72. hafta viziti aralığında eksik veri söz konusu olması durumunda, takibin 12. haftasından itibaren son HCV RNA verisi noktası kullanılmıştır. Ek olarak, SVR'nin belirlenmesi için 25 IU/ml'lik bir ölçüm sınırını kullanılmıştır.

Çalışma C211'e ilişkin Faz 3 çalışma sonucunun tanımlanmasında, virolojik iyileşme olarak kabul edilen SVR12, planlanan tedavi bitiminden 12 hafta sonraki vizit aralığındaki son ölçüm kullanılarak HCV RNA seviyesinin ölçüm sınırının (25 IU/ml) altında olması temelinde tanımlanmıştır.

Tedavi görmemiş erişkinlerde etkililik

Çalışma C211

Çalışma C211 iki tedavi grubunun (INCIVO 750 mg her 8 saatte bir [T12(q8h)/PR] ya da INCIVO 1,125 mg günde 2 kez [T12(b.i.d)/PR] ile kombine peginterferon alfa-2a ve ribavirin) birinin randomize edildiği tedavi görmemiş hastalarda yürütülen randomize, açık etiketli bir Faz 3 çalışmasıdır. Temel amaç, T12(b.i.d)/PR'nin T12(q8h)/PR kolu ile karşılaştırılarak eşdeğerliğinin gösterilmesidir. Tüm hastalar peginterferon ve ribavirin ile kombinasyon halinde 12 haftalık INCIVO tedavisi almıştır. 12. haftada INCIVO dozlaması sona erdiğinde hastalar peginterferon alfa-2a ve ribavirin tedavisi almaya devam etmiştir. Toplam tedavi süresi hastaların tedavi sırasındaki bireysel yanıtları temel alınarak belirlenmiştir. Bir hasta 4. haftada tespit edilemeyen HCV RNA seviyeleri (hedef saptanamayan) elde ettiği takdirde toplam tedavi süresi 24 haftaydı. Aksi takdirde, toplam tedavisi süresi 48 haftaydı.

Tablo 5, T12(b.i.d)/PR ve T12(q8h)/PR için cevap oranlarını göstermektedir.

| Tablo 5: Yanıt oranları: Çalışma C211 | | |
|---|--|--|
| Tedavi sonucu | T12(b.i.d)/PR N=369 n/N (%) | T12(q8h)/PR N=371 n/N (%) |
| SVR12^a | %74 (274/369) | %73 (270/371) |
| 4. haftada saptanamayan HCV RNA^b (hedeflenen) | %69 (256/369) | %67 (250/371) |
| 4. ve 12. haftalarda saptanamayan HCV RNA(hedeflenen) | %66 (244/369) | %63 (234/371) |
| 4. ve 12. haftalarda saptanamayan HCV RNA (hedeflenen) hastalardaki SVR | %89 (218/244) | %89 (209/234) |
| 4. ve 12. haftalarda saptanamayan (hedeflenen) HCV RNA'sı olmayan hastalardaki SVR | %45 (56/125) | %45 (61/137) |
| SVR ulaşamayan hastalar | %26 (95/369) | %27 (101/371) |
| Tedavi sürecinde virolojik | %10 (38/369) | %10 (36/371) |

| | | |
|---------------------------------|--------------------|---------------------|
| başarısızlık^c | | |
| Relaps^d | %8 (23/300) | %6 (19/293) |
| Diğer^e | %9 (34/369) | %12 (46/371) |

T12(b.i.d)/PR : INCIVO 1,125 mg günde 2 kez olarak 12 hafta boyunca peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 24 ya da 48 hafta;

T12(q8h)/PR : INCIVO 750 mg 8 saat arayla 12 hafta boyunca peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 24 ya da 48 hafta;

^a Farkın %95 güven aralığı: (-%4.9) - (%12.0). %95 güven aralığının (-%4.9) alt sınırı için önceden belirlenen (-%11) değerine göre, (-%4.9)'un daha büyük olması nedeniyle T12(b.i.d.)'nin T12(q8h)/PR göre eşdeğerliği kanıtlanmıştır.

^b Toplam tedavi süresi 24 hafta olarak planlanan hastalar

^c Tedavi sırasındaki virolojik başarısızlık protokolde tanımlanmış virolojik kesme kuralı ve/veya viral kırılma olan hastalar

^d Relaps tedavi sonunda 25 IU/ml'den daha az olup, SVR takip vizitleri periyodu sonunda HCV RNA \geq 25 IU/ml olarak gözlenmesidir

^e Planlanmış tedavi sonunda saptanabilen HCV RNA'sı olan fakat viral kırılmaya sahip olmayan hastalar ve planlanmış takip süresinde eksik SVR değerlendirmeleri olan hastalar

Tablo 6, IL28B genotipine ve başlangıçtaki karaciğer fibrozis evresine göre SVR oranlarını göstermektedir.

| Tablo 6: Hasta alt-grupları SVR oranları: Çalışma C211 | | |
|---|--|--|
| Altgrup | T12(b.i.d)/PR N=369 n/N (%) | T12(q8h)/PR N=371 n/N (%) |
| IL28B genotipi | | |
| CC | %92 (97/105) | %87 (92/106) |
| CT | %67 (139/206) | %68 (141/208) |
| TT | %66 (38/58) | %65 (37/57) |
| Başlangıç karaciğer fibrozisi | | |
| Fibrozis yok veya minimal fibrozis | %80 (138/172) | %79 (140/177) |
| Portal fibrozis | %79 (75/95) | %80 (68/85) |
| Köprüleşme fibrozisi | %67 (32/48) | %51 (38/59) |
| Siroz | %54 (29/54) | %49 (24/49) |

T12(b.i.d)/PR : INCIVO 1,125 mg günde 2 kez olarak 12 hafta boyunca peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 24 ya da 48 hafta;

T12(q8h)/PR : INCIVO 750 mg 8 saat arayla 12 hafta boyunca, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 24 ya da 48 hafta;

Çalışma 108 (ADVANCE)

Çalışma 108, daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olan randomize, çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmasıdır. INCIVO, 24 ya da 48 hafta boyunca verilen peginterferon alfa-2a ve ribavirinle kombinasyon halinde tedavinin ilk 8 haftası (T8/PR rejimi) ya da tedavinin ilk 12 haftası (T12/PR rejimi) boyunca uygulanmıştır. Dördüncü ve 12. haftada tespit edilemeyen HCV RNA seviyelerine (hedef tespit edilemedi) sahip olan hastalar 24 hafta boyunca peginterferon alfa-2a ve ribavirin tedavisi almıştır ve 4. ve 12. haftada tespit edilebilir HCV RNA seviyelerine (hedef tespit edilemedi) sahip olmayan hastalar 48 haftalık peginterferon alfa-2a/ribavirin tedavisi görmüştür. Kontrol rejiminde (Pbo/PR) 48 haftalık sabit bir tedavi süresi kullanılmıştır ve ilk 12 hafta boyunca telaprevire karşılık gelen plasebo ve 48 hafta boyunca peginterferon alfa -2a ve ribavirin uygulanmıştır. T8/PR grubu için SVR oranı %72 (261/364) idi ($P < 0.0001$, Pbo/PR48 grubuna kıyasla). Tablo 7, önerilen T12/PR ve Pbo/PR48 grupları için yanıt oranlarını göstermektedir.

| Tablo 7: Yanıt oranları: Çalışma 108 | | |
|---|--|--|
| Tedavi sonucu | 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 |
| 4. ve 12.haftada saptanamayan HCV RNA (eRVR) | %58 (212/363) | %8 (29/361) |
| eRVR hastalarında SVR | %92 (195/212) | %93 (27/29) |
| Non-eRVR | %42 (151/363) | %92 (332/361) |
| Non-eRVR hastalarında SVR | %60 (90/151) | %42 (139/332) |
| Tedavi sonunda saptanamayan HCV RNA | %82 (299/363) | %62 (225/361) |
| Relaps | %4 (13/299) | %26 (58/225) |

T12/PR: 24 veya 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta INCIVO

Pbo/PR: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta plasebo

^a $P < 0.0001$; Pbo/PR48'e kıyasla T12/PR . T12/PR ile Pbo/PR grupları arasındaki SVR oranlarındaki farklılık (%95 güven aralığı) 33 idi (26, 39).

^b %95 güven aralığı

SVR oranları; cinsiyet, yaş, ırk, etnisite, vücut kitle indeksi, HCV genotip alt tipleri, başlangıç HCV RNA (<800.000, ≥800.000 IU/ml) ve karaciğer fibrozunun boyutu açısından alt gruplara göre Pbo/PR48 ile kıyaslandığında T12/PR için daha yüksek olduğu görülmüştür (en az %28'lik mutlak fark ile). Tablo 8, alt-gruplara ait kişilerdeki SVR oranlarını göstermektedir.

| Altgrup | T12/PR | Pbo/PR |
|---|---------------|---------------|
| Erkek | %78 (166/214) | %46 (97/211) |
| 45 - ≤65 yaş | %73 (157/214) | %39 (85/216) |
| Siyah | %62 (16/26) | %29 (8/28) |
| Hispanik Latin | %77 (27/35) | %39 (15/38) |
| BMI ≥ 30 kg/m ² | %73 (56/77) | %44 (38/87) |
| Başlangıç HCV RNA ≥ 800.000 IU/ml | %77 (215/281) | %39 (109/279) |
| HCV genotip 1a | %75 (162/217) | %43 (90/210) |
| HCV genotip 1b | %84 (119/142) | %51 (76/149) |
| Başlangıç karaciğer fibrozu | | |
| Fibrozis yok, minimal fibrozis veya portal fibrozis | %82 (237/290) | %49 (140/288) |
| Köprüleşme fibrozisi | %63 (33/52) | %35 (18/52) |
| Siroz | %71 (15/21) | %38 (8/21) |

T12/PR: 24 veya 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta INCIVO

Pbo/PR: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta plasebo

Çalışma 111 (ILLUMINATE)

Çalışma 111, daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olan randomize, açık etiketli bir Faz 3 çalışmasıdır. Bu çalışma, 24 hafta (T12/PR24 rejimi) ya da 48 hafta (T12/PR48 rejimi) boyunca uygulanan peginterferon alfa-2a ve ribavirinle kombinasyon halinde 12 hafta boyunca INCIVO ile tedavi edilen ve 4. Hafta ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA seviyelerine (hedef tespit edilemedi) sahip olan hastalarda SVR oranlarının karşılaştırılması amacıyla tasarlanmıştır. Dördüncü ve 12. haftada tespit edilemeyen HCV RNA seviyelerine (hedef tespit edilemedi) sahip olan hastalar 20. haftada, 24 ya da 48 hafta boyunca peginterferon alfa-2a ve ribavirin tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Birincil

değerlendirme, 4. hafta ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA seviyelerine (hedef tespit edilemedi) sahip olan hastalarda, -%10,5'lik bir sınır kullanılarak 24 haftalık rejimin 48 haftalık rejim karşısında SVR oranları açısından eşdeğerliğinin değerlendirilmesini içermektedir.

Toplam 352 (%65) kişi, 4. hafta ve 12. haftalarda saptanamayan HCV RNA'ya sahipti.

Tablo 9, yanıt oranlarını göstermektedir. 4. hafta ve 12. haftalarda saptanamayan HCV RNA'ya sahip kişilerde, peginterferon alfa-2a ve ribavirin tedavisinin 48 haftaya uzatılmasının herhangi ek bir yararı yoktu (%2'lik SVR oranlarındaki fark; %95 güven aralığı: -%4, %8).

| Tablo 9 : Yanıt oranları: Çalışma 111 | | | |
|---|---|--|--|
| | 4'üncü ve 12'inci haftalarda saptanamayan HCV RNA'lı kişiler | | T12/PR Tüm denekler^a |
| Tedavi sonucu | T12/PR24 N=162 | T12/PR48 N=160 | N=540 |
| SVR | %92 (149/162) (%87, %96) ^b | %90 (144/160) (%84, %94) ^b | %74 (398/540) (%70, %77) ^b |
| Tedavi sonunda tespit edilemeyen HCV RNA | %98 (159/162) | %93 (149/160) | %79 (424/540) |
| Relaps | %6 (10/159) | %1 (2/149) | %4 (19/424) |

T12/PR24: 24 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta INCIVO

T12/PR48: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta INCIVO

a. Tüm hastalar, 4 ve 12'inci haftalarda saptanamayan HCV RNA'lı 322 kişi ve çalışmada tedavi edilen diğer 218 kişiyi (4 ve 12'inci haftalarda saptanamayan HCV RNA'sı olmayan 118 ile randomizasyonun yapıldığı 20 haftadan önce çalışmayı bırakan 100 kişi) içermektedir.

b. %95 güven aralığı

Siyah hastalara ilişkin SVR oranının %62 (45/73) olduğu tespit edilmiştir. Tablo 10, başlangıçtaki karaciğer fibrozis derecesine göre SVR oranlarını göstermektedir.

| Tablo 10 : Başlangıçtaki karaciğer fibrozis derecesine göre SVR oranları: Çalışma 111 | | |
|--|---|-------------------|
| | 4'üncü ve 12'inci haftalarda saptanamayan HCV RNA'lı kişiler | T12/PR Tüm |

| Alt grup | T12/PR24 | T12/PR48 | denekler ^a |
|---|---------------|---------------|-----------------------|
| Fibrozis yok, minimal fibrozis veya portal fibrozis | %96 (119/124) | %91 (115/127) | %77 (302/391) |
| Köprüleşme fibrozisi | %95 (19/20) | %86 (18/21) | %74 (65/88) |
| Siroz | %61 (11/18) | % 92 (11/12) | %51 (31/61) |

T12/PR24: 24 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta INCIVO

T12/PR48: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 hafta INCIVO

^a Tüm hastalar, 4. ve 12. haftalarda saptanamayan HCV RNA'lı 322 kişi ve çalışmada tedavi edilen diğer 218 kişiyi (4. ve 12. haftalarda saptanamayan HCV RNA'sı olmayan 118 ile randomizasyonun yapıldığı 20 haftadan önce çalışmayı bırakan 100 kişi) içermektedir.

Faz 3 çalışmalarında, 4. hafta veya 12. haftada HCV RNA > 1,000 IU/ml olan hastaların hiçbirinde devam eden peginterferon alfa ve ribavirin tedavisi ile SVR elde edilememiştir. Faz 3 çalışmalarında, 4. haftada HCV RNA seviyeleri 100 IU/ml ile 1,000 IU/ml arasında olan daha önce tedavi almamış 16 hastanın 4'ünde (%25) SVR elde edilmiştir. 12. haftada HCV RNA seviyeleri 100 IU/ml ile 1,000 IU/ml arasında olan 8 hastanın 2'sinde (%25) SVR elde edilmiştir.

Çalışma 110

Çalışma 110, eşzamanlı kronik genotip 1 HCV/HIV enfeksiyonuna sahip olup daha önce Hepatit C için tedavi görmemiş olan hastalarda gerçekleştirilen randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir Faz 2 çalışması idi. Hastalar antiretroviral tedavi almamaktaydı (CD4 sayımı \geq 500 hücre/mm³) veya tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin ya da lamivudinle kombinasyon halinde efavirenz veya atazanavir/ritonavirle tedavi edildikleri sırada stabil ve kontrol altında olan bir HIV enfeksiyonuna (HIV RNA < 50 kopya/ml, CD4 sayımı \geq 300 hücre/mm³) sahipti. Hastalar 12 hafta süreyle INCIVO (atazanavir/ritonavir, tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin veya lamivudinle kombinasyon halinde alınması durumunda 8 saatte bir 750 mg YA DA efavirenz, tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabinle kombinasyon halinde alındığı takdirde 8 saatte bir 1.125 mg) ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalar 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin almıştır. 60 hastanın 55'i günde 800 mg sabit doz ribavirin, kalan 5 hasta ise vücut ağırlığına göre ribavirin almıştır.

Tablo 11, T12/PR48 ve Pbo/PR grupları için cevap oranlarını göstermektedir. Pbo/PR grubunda cevap oranı, diğer peginterferon ikili tedavilerinde (geçmiş SVR hızı < %36) görülenden yüksek olmuştur.

Tablo 11: Yanıt Oranları: Çalışma 110

| Tedavi sonucu | T12/PR48 % (n/N) | Pbo/PR % (n/N) |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| Toplam SVR12 hızı | 74% (28/38) | 45% (10/22) |
| Efavirenz bazlı rejimdeki toplam kişi | 69% (11/16) | 50% (4/8) |
| atazanavir/ritonavir bazlı rejimdeki kişiler | 80% (12/15) | 50% (4/8) |
| antiretroviral almamış kişiler | 71% (5/7) | 33% (2/6) |

T12/PR48: INCIVO 12 hafta boyunca ve peginterferon alfa-2a ve ribavirin 48 hafta süreyle;
Pbo/PR: plasebo 12 hafta boyunca ve peginterferon alfa-2a ve ribavirin 48 hafta süreyle
12. hafta takip penceresinde HCV RNA < 25 IU/ml

Daha önceden tedavi gören erişkinlerdeki etkililik

Çalışma C216 (REALIZE)

Çalışma C216, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ya da peginterferon alfa-2b ve ribavirinle daha önce uygulanan tedaviyle SVR elde edememiş olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışması idi. Çalışmaya daha önce relaps yaşamış olan hastalar (pegile interferon bazlı bir rejimle gerçekleştirilen tedavinin sonunda saptanamayan HCV RNA seviyelerine sahip olan, ancak 24 haftalık tedavi takibi sırasında HCV RNA saptanabilen hastalar) ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalar (daha önce uygulanmış olan en az 12 haftalık bir tedavi kürü sırasında ya da kürün sonunda saptanamayan HCV RNA seviyeleri elde edememiş olan hastalar) dahil edilmiştir. Daha önce yanıt vermemiş olan hastalar 2 alt gruptan oluşmaktaydı: daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalar (bir peginterferon/ribavirin tedavisinin 12'nci haftasında HCV RNA seviyesinde ≥ 2 log₁₀ düzeyinde bir düşüş görülen ancak tedavinin sonunda saptanamayan HCV RNA seviyelerine ulaşamayan hastalar) ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalar

(peginterferon ve ribavirinle uygulanan öndeki tedavinin 12. haftasında HCV RNA seviyesinde $< 2 \log_{10}$ birimlik düşüş meydana gelen hastalar).

Hastalar 2:2:1'lik bir oranla 3 tedavi grubundan birine randomize edilmiştir: eşzamanlı başlangıç (T12/PR48): 1. günden 12. haftanın sonuna kadar INCIVO; geç başlangıç (T12(DS)/PR48): 5. haftadan 16. haftanın sonuna kadar INCIVO; Pbo/PR48: 16. haftanın sonuna kadar plasebo. Tüm tedavi rejimlerinde 48 haftalık bir süre boyunca peginterferon alfa-2a ve ribavirin tedavisi uygulanmıştır.

T12(DS)/PR grubunda SVR oranının daha önce relaps yaşamış olan hastalarda %88 (124/141), daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalarda %56 (27/48) ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalarda %33 (25/75) olduğu görülmüştür. Tablo 12, önerilen eş zamanlı başlama (T12/PR48) ve Pbo/PR48 için yanıt oranlarını göstermektedir.

| Tablo 12: Yanıt oranları: Çalışma C216 | | |
|--|--|--|
| Tedavi sonucu | T12/PR48 %(n/N) | Pbo/PR48 %(n/N) |
| SVR | | |
| Daha önce relaps yaşamış olan hastalar ^a | %84 (122/145) (%77, %90) ^b | %22 (15/68) (%13, %34) ^b |
| Daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalar ^a | % 61 (30/49) (%46, %75) ^b | % 15 (4/27) (%4, %34) ^b |
| Daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalar ^a | 31% (22/72) (%20, %43) ^b | % 5 (2/37) (%1, %18) ^b |
| Tedavi sonunda saptanamayan HCV RNA seviyesi < 25 IU/ml | | |
| Daha önce relaps yaşamış olan hastalar | % 87 (126/145) | % 63 (43/68) |
| Daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalar | % 73 (36/49) | % 15 (4/27) |
| Daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalar | % 39 (28/72) | % 11 (4/37) |
| Relaps | | |
| Daha önce relaps yaşamış olan hastalar | % 3 (4/126) | % 63 (27/43) |
| Daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalar | % 17 (6/36) | % 0 (0/4) |
| Daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalar | % 21 (6/28) | % 50 (2/4) |

T12/PR48: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyonda 4 hafta plasebonun takip ettiği 12 hafta INCIVO

Pbo/PR48: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyonda 16 hafta plasebo

^a P<0.001. Pbo/PR48'ya kıyasla T12/PR. T12/PR ile Pbo/PR48 grupları arasındaki SVR oranlarındaki fark (%95 güven aralığı) daha önceki relaps yaşamış olan hastalar için 63 (51, 74) daha önce kısmi yanıt veren hastalar için 46 (27,66) ve daha önceki hiç yanıt vermeyenler için 26 (13,39) idi.

^b %95 güven aralığı

Çalışmada yer alan tüm popülasyonlarda (daha önce relaps yaşamış olan hastalar, daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalar ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalar), cinsiyet, yaş, ırk, etnisite, vücut kütle endeksi, HCV genotip alt tipi, başlangıç HCV RNA seviyesi ve karaciğer fibrozu düzeyi dahil olmak üzere tüm alt gruplarda, Pbo/PR48 grubuyla karşılaştırıldığında T12/PR grubunda SVR oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 13, karaciğer fibrozu derecesine göre SVR oranlarını göstermektedir.

| Tablo 13: Başlangıçtaki karaciğer fibrozisinin derecesine göre yanıt oranları: Çalışma C216 | | |
|--|---------------|-----------------|
| Karaciğer fibrozisinin derecesi | T12/PR | Pbo/PR48 |
| Daha önceki relaps gösterenler | | |
| Fibrozis yok, minimal fibrozis veya portal fibrozis | %84 (68/81) | %32 (12/38) |
| Köprü fibrozisi | %86 (31/36) | %13 (2/15) |
| Siroz | %82 (23/28) | 7% (1/15) |
| Daha önceki kısmi yanıt verenler | | |
| Fibrozis yok, minimal fibrozis veya portal fibrozis | 79% (19/24) | %18 (3/17) |
| Köprüleyen fibroz | %71 (5/7) | 0 (0/5) |
| Siroz | %33 (6/18) | %20 (1/5) |
| Daha önceki hiç yanıt vermeyenler | | |
| Fibrozis yok, minimal fibrozis veya portal fibrozis | %31 (9/29) | %6 (1/18) |
| Köprü fibrozisi | %47 (8/17) | 0 (0/9) |
| Siroz | %19 (5/26) | %10 (1/10) |

T12/PR48: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyonda 4 hafta plasebonun takip ettiği 12 hafta INCIVO

Pbo/PR48: 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyonda 16 hafta plasebo

Tablo 14'te T12(DS)/PR grubundaki daha önce kısmi yanıt vermiş olan ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalarda 4. haftadaki yanıt (HCV RNA seviyesinde $< 1 \log_{10}$ ya da $\geq 1 \log_{10}$ düzeyinde azalma) göre gözlemlenen SVR oranları gösterilmektedir.

| Tablo 14: 4'üncü haftadaki yanıtla göre T12(DS)/PR48 grubundaki SVR oranları (HCV RNA'da $< 1 \log_{10}$ veya $\geq 1 \log_{10}$ azalma) : Çalışma C216 | | |
|---|---|---|
| Daha önceki tedaviye yanıt | T12(DS)/PR % (n/N)^a | |
| | 4'üncü haftada HCV RNA'da $< 1 \log_{10}$ azalma | 4'üncü haftada HCV RNA'da $\geq 1 \log_{10}$ azalma |
| Daha önce kısmi yanıt | %56 (10/18) | %63 (17/27) |
| Daha önce yanıt yok | %15 (6/41) | %54 (15/28) |

^a Yalnızca 4. haftada HCV RNA sonucu olan hastaların verilerini içerir.

Çalışma 106 ve Çalışma 107

Çalışma 106, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ya da peginterferon alfa-2b ve ribavirinle daha önce uygulanan tedaviyle başarılı olunamayan hastaların dahil edildiği bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 2 çalışmasıydı. T12/PR24 tedavi grubundaki daha önce relaps yaşamış olan hastalar arasında, tedavinin 4. ve 12. haftasında tespit edilemeyen HCV RNA seviyelerine (hedef saptanamaz düzey) sahip olanlarda SVR oranının %89 (25/28) ve relaps oranının %7 olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma 107, bir Faz 2 telaprevir çalışmasının kontrol grubunda (plasebo, peginterferon alfa-2a ve ribavirin) tedavi edilmiş olan ve Faz 2 çalışmasında SVR elde edememiş olan hastalar üzerinde yürütülen bir açık etiketli aktarma çalışmasıydı. T12/PR24 tedavi grubundaki daha önce relaps yaşamış olan hastalar arasında, tedavinin 4. ve 12. haftasında tespit edilemeyen HCV RNA seviyelerine (hedef saptanamaz düzey) sahip olanlarda SVR oranının %100 (24/24) olduğu görülmüştür.

Peginterferon alfa-2a veya 2b kullanımı

Daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde gerçekleştirilen açık etiketli, randomize Faz 2a çalışması C208'de iki peginterferon alfa tipi (2a ve 2b) araştırılmıştır.

Tüm hastalar standart peginterferon/ribavirin tedavisiyle ile kombinasyon halinde 12 haftalık INCIVO tedavisi almıştır. Hastalar 4 tedavi grubundan 1'ine randomize edilmiştir:

- 180 mikrogram/hafta peginterferon alfa-2a ve 1.000 ya da 1.200 mg/gün ribavirinle birlikte 8 saatte bir 750 mg INCIVO
- 1,5 mikrogram/kg/hafta peginterferon alfa-2b ve 800 ya da 1.200 mg/gün ribavirinle birlikte 8 saatte bir 750 mg INCIVO
- 180 mikrogram/hafta peginterferon alfa-2a ve 1.000 ya da 1.200 mg/gün ribavirinle birlikte 12 saatte bir 1.125 mg INCIVO
- 1,5 mikrogram/kg/hafta peginterferon alfa-2b ve 800 ya da 1.200 mg/gün ribavirinle birlikte 12 saatte bir 1.125 mg INCIVO
- Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b ve ribavirin KÜB'lerine uygun şekilde kullanılmıştır. 12'nci haftada INCIVO dozlamı sona ermiştir ve hastalar yalnızca standart terapiyle tedavi görmeye devam etmiştir. Birleşik peginterferon alfa-2a grubundaki hastaların %73,8'i (59/80) 24 haftalık kısaltılmış peginterferon/ribavirin tedavisi süresine ilişkin kriterleri (4. haftadan 20. haftanın sonuna kadar saptanamayan HCV RNA seviyelerine (hedef tespit edilemedi) sahip olmak) karşılarken, birleşik peginterferon alfa-2b grubunda bu oranın %61,7 (50/81) olduğu görülmüştür.

| Tedavi sonucu | T12P(2a)R48 N = 80 % (n/N) | T12P(2b)R48 N = 81 % (n/N) |
|----------------------|---|---|
| SVR ^a | 83.8 (67/80) | 81.5 (66/81) |
| Viral artış | 5 (4/80) | 12.3 (10/81) |
| Relaps | 8.1 (6/74 ^b) | 4.2 (3/71 ^b) |

T12/P(2a)R48: 24 ya da 48 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta INCIVO kombinasyonu

T12/P(2b)R48: 24 ya da 48 hafta peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile birlikte 12 hafta INCIVO kombinasyonu

^a Fark için % 95 güven aralığı (-10.8, 12.1) idi

^b Payda rakamı tedavi sonunda tespit edilemez HCV RNA düzeyleri olan hasta sayısıdır.

QT Intervalini İnceleyen Klinik Çalışmalar

QT intervali üzerine etkiyi değerlendirmek için yürütülen iki çift-kör, randomize, plasebo ve aktif-kontrollü çalışmada her 8 saatte bir 750 mg dozundaki telaprevir monoterapisi, QTcF intervali üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu çalışmalardan birinde, her 8 saatte 1.875 mg telaprevir değerlendirilmiş ve QTcF'te plasebo-ayarlı maksimum ortalama

artış 8.0 msn olduğu tespit edilmiştir (%90 GA: 5.1 - 10.9). Bu çalışmada kullanılan 8 saatte bir 1.875 mg şeklindeki telaprevir dozuyla elde edilen plazma konsantrasyonlarının, HCV ile enfekte hastalar üzerinde gerçekleştirilen ve hastaların peginterferon alfa-2a ve ribavirinle kombinasyon halinde 8 saatte bir 750 mg telaprevir almış olduğu çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarla benzer olduğu görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda hiçbir klinik çalışma yürütülmemiştir. Avrupa İlaç Ajansı, başvuru sırasında sunulması zorunlu olan kronik Hepatit C'li pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt grubundaki sonuçları, INCIVO için sunulmasını ertelemiştir. Pediyatrik kullanım için Bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Telaprevirin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı erişkin gönüllülerde ve kronik HCV enfeksiyonlu kişilerde değerlendirilmiştir. Telaprevir, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyonda, 12 hafta süre ile günde iki defa 1,125 mg dozunda 375 mg'lık tabletler şeklinde oral olarak yiyeceklerle birlikte uygulanmaktadır. Alternatif olarak telaprevir, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyonda, 12 hafta süre ile her 8 saatte bir 750 mg dozunda 375 mg'lık tabletler şeklinde oral olarak yiyeceklerle birlikte uygulanmaktadır.

Telaprevir maruziyeti, tek başına telaprevirden sonrakine göre peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte uygulama esnasında daha yüksektir.

Telaprevir maruziyeti, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ya da peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile birlikte uygulama sırasında karşılaştırılabilir seviyededir.

Emilim:

Telaprevir oral olarak mevcuttur, esas olarak ince bağırsaklardan emilmektedir, kalın bağırsaklarda emilime ait hiçbir bulgu yoktur. Tek bir doz telaprevirden sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına genellikle 4-5 saat sonra ulaşılmaktadır. İnsan Caco-2 hücreleriyle gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar telaprevirin bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olduğunu göstermiştir.

Telaprevir maruziyeti, günlük toplam 2,250 mg dozun 750 mg olarak her 8 saatte bir veya 1,125 mg olarak günde iki defa (b.i.d.) uygulamalarına bakılmaksızın benzer bulunmuştur. Popülasyon farmakokinetik modellemesine dayanarak telaprevir kararlı durum maruziyetleri,

750 mg her 8 saatte bir uygulamaya karşın 1,125 mg günde iki kez (b.i.d.) uygulamada Geometrik Ortalama En Küçük Kareler Oranları (%90 GA), EAA_{24,ss} için 1.08 (1.02; 1.13), çukur,ss için 0.878 (0.827; 0.930) ve C_{maks,ss} için 1.18 (1.12;1.24)'dir.

Telaprevir maruziyeti, standart normal kalorili bir öğünü takiben (21 g yağ, 533 kcal) alınana kıyasla, yüksek-yagli kalorili bir öğün (56 g yağ, 928 kcal) sonrasında alındığında %20 artmıştır. Standart bir normal kalorili bir öğünü takiben uygulamayla karşılaştırıldığında, telaprevir maruziyeti (EAA) boş mideye alındığında %73, düşük kalorili yüksek proteinli öğün (9 g yağ, 260 kcal) sonrasında %26 ve düşük kalorili, düşük yağı öğün (3.6 g yağ, 249 kcal) sonrasında %39 azalmıştır. Dolayısıyla telaprevir yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

Dağılım:

Telaprevir, plazma proteinlerine yaklaşık %59 ila %76 oranında bağlanmaktadır. Başlıca alfa 1-asit glikoprotein ve albümine bağlanmaktadır.

Oral uygulamadan sonra, tipik olarak sanal dağılım hacmi (Vd), bireysel %72.2'lik değişkenlikle 252 litre olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

Telaprevir, karaciğerde hidroliz, oksidasyon ve redüksiyonla yoğun bir şekilde metabolize olmaktadır. Çoklu metabolitleri, feçes, plazma ve idrarda saptanmıştır. Tekrarlanan oral uygulamalardan sonra, telaprevirin R-diasteromeri (30 kat daha az aktif), pirazinoik asit ve telaprevirin a-ketoamid bağında indirgenen bir metaboliti (aktif değil) telaprevirin baskın olarak bulunan metabolitleridir.

CYP3A4 kısmen telaprevir metabolizmasından sorumludur. Aldo-ketoreduktaz ve diğer proteolitik enzimler gibi diğer enzimler de metabolizma ile ilişkilidir. Rekombinant insan CYP superzomları kullanılan çalışmalar telaprevirin bir CYP3A4 inhibitörü olduğunu göstermiştir ve telaprevirle zamana ve konsantrasyona bağlı CYP3A4 inhibisyonu insan karaciğer mikrozomlarında gözlenmiştir. *In vitro* olarak CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP2E1 izozimlerinde telaprevir ile herhangi bir inhibisyon gözlenmemiştir. Klinik ilaç-ilac etkileşim çalışmaları sonuçlarına göre (essitalopram, zolpidem, etinilestradiol) metabolik enzimlerin indüklenebileceği gözardı edilemez.

In vitro çalışmalar telaprevirin UGT1A9 veya UGT2B7'nin bir inhibitörü olmadığını göstermiştir. *In vitro* rekombinant UGT1A3 ile yapılan çalışmalar, telaprevirin bu enzimi inhibe edebileceğini düşündürmektedir. Kısmi UGT1A3 substratı olan buprenorfin tek dozu

ile telaprevirin birlikte uygulanması, sağlıklı erişkin hastalarda buprenorfin maruziyetinde artış ile sonuçlanmamış olduğundan klinik uygunluğu kesin değildir. *In vitro* olarak Telaprevir tarafından alkol dehidrogenaz inhibisyonu gözlenmemiştir. Fakat yeterli yüksek konsantrasyonlar hariç olmak üzere intestinal inhibisyon için test edilmemiştir.

Taşıyıcılar:

In vitro çalışmalar telaprevirin OATP1B1 ve OATP2B1 inhibitörü olduğunu gösterir.

Eliminasyon:

Sağlıklı kişilerde ¹⁴C-telaprevirin 750 mg tek bir oral dozu uygulamasını takiben toplam radyoaktivitenin %90'ı dışkı, idrar ve dozlama sonrası 96 saat içerisinde dışa solunan havada ortaya çıkmıştır. Uygulanan radyoaktif dozun medyan ortaya çıkışı yaklaşık olarak dışkıda %82, dışa verilen havada %9 ve idrarda %1 olmuştur. Dışkıda ortaya çıkan toplam radyoaktiviteye değişmemiş ¹⁴C-telaprevir ve VRT-127394'ün katkısı sırasıyla %31.8 ve %18.7 olmuştur.

Oral uygulamadan sonra toplam belirgin klerensi (Cl/F) %27.2'lik bireysel değişkenlikle birlikte 32.4 l/saat olarak hesaplanmıştır. Telaprevir 750 mg'ın tek bir oral dozunun ortalama yarılanma ömrü, tipik olarak yaklaşık 4.0 ila 4.7 saat aralığındaydı. Kararlı durumda etkili yarılanma ömrü yaklaşık 9-11 saattir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Telaprevire maruz kalınması (EAA), yiyeceklerle birlikte 375 mg'dan 1.875 mg'a kadar tek doz uygulamadan sonra, muhtemelen metabolik yolların veya dışa atım taşıyıcılarının saturasyonu nedeniyle doza orantısız olarak hafifçe daha fazla artmıştır.

Bir çoklu-doz çalışmasında, her 8 saatte 750 mg'dan her 8 saatte 1.875 mg'a dozdaki artış, telaprevire maruz kalmada orantısız artıştan daha az bir artışla sonuçlanmıştır (ör. yaklaşık %40).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği:

Telaprevir farmakokinetiği, ciddi böbrek yetmezliği olan (CrCl < 30 ml/dk) HCV-negatif kişilere tek bir 750 mg doz uygulamasından sonra değerlendirilmiştir. Ortalama telaprevir

C_{maks} ve EAA değerleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında sırasıyla %10 ve %21 daha büyüktü (bakınız Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Telaprevir başlıca karaciğerde metabolize olmaktadır. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, kararlı-durum telaprevir maruziyeti hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A, skor 5-6) olan kişilerde %15 daha düşüktü. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, kararlı-durum telaprevir maruziyeti orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B, skor 7-9) olan kişilerde %46 daha düşüktü. Bağlı olmayan telaprevir konsantrasyonlarının etkisi bilinmemektedir (bakınız Bölüm 4.2 ve 4.4).

Cinsiyet:

Telaprevir farmakokinetiği üzerine cinsiyetin etkisi, INCIVO Faz 2 ve 3 çalışmalarına ait popülasyon farmakokinetiği verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Cinsiyetin klinikle ilişkili etkisi saptanamamıştır.

Irk:

HCV-enfekte kişilerde INCIVO popülasyon farmakokinetik analizi, telaprevir maruziyetinin Siyahlarda/Afrikalı-Amerikalılarda ve beyaz ırkta benzer olduğunu göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ait veriler řu anda mevcut değildir.

Yaşlılık:

65 yaş ve zeri HCV hastalarında INCIVO kullanımı üzerine kısıtlı farmakokinetik veri mevcuttur. 70 yaş zeri HCV hastalarında ise veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakolojisi

Sıçanlarda ve köpeklerde telaprevir rejeneratif bir yanıtla birlikte kırmızı kan hücre parametrelerinin geri dönüşlü azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Hem sıçanlarda, hem de köpeklerde çalışmaların çoğunda AST/ALT yükselmeleri gözlenmiştir; sıçanlardaki ALT yükselmeleri tedaviden sonra normale dönmemiştir.

Sıçanlarda ve köpeklerde karaciğerin histolojik bulguları ilaç kesildikten sonra tam olarak iyileşmeyen şekilde benzer bulunmuştur.

Telaprevir, sıçanlarda (köpeklerde değil) geri dönüşlü olan ve fertilitiyi etkilemeyen tarzda testislerde dejeneratif değişikliklere neden olmuştur. Genel olarak hayvan farmakolojisi ve toksikolojisi çalışmalarında maruziyet düzeyleri, insanlardaki değerlere göre düşük olmuştur.

Karsinogenez ve mutajenez

Telaprevir, karsinogenik potansiyeli için test edilmemiştir. Telaprevir ve başlıca metaboliti metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda, standart mutajenez tayinlerinde test edildiğinde DNA hasarına neden olmamıştır.

Fertilite bozukluğu

Telaprevir, sıçanlarda değerlendirildiğinde fertilite veya doğurganlık üzerine herhangi bir etkiye sahip değildi.

Embryo-föetal gelişim

Telaprevir hem sıçan, hem de farelerde fötal:maternal maruziyet %19-50 olacak şekilde plasentadan tümüyle geçer. Telaprevir sıçan ya da farelerde herhangi bir teratojen potansiyele sahip değildir. Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite ve erken embriyolojik gelişim çalışmasında canlı olmayan konseptüslerde bir artma gözlemlendi. Hayvanlardaki dozlama, insanlardaki maruziyetle karşılaştırıldığında herhangi bir maruziyet-sınırı ile sonuçlanmadı.

Süte geçiş

Emziren sıçanlara uygulandığında, sütteki telaprevir ve majör metabolitinin düzeyleri, plazmadakinden yüksek olarak bulundu. Uterus içindeyken telaprevire maruz kalan sıçan yavrularının doğum ağırlıkları normal olarak bulunmuştur. Ancak telaprevir verilen annelerden sütle beslenen yavruların vücut ağırlıkları, normalden düşük bulunmuştur (olasılıkla tad algılanmasındaki farklılığa bağlı olarak). Sütten kesilme sonrası sıçan yavrusunun vücut ağırlığı normale dönmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Her bir tablet aşağıdaki yardımcı maddeleri içerir:

hipromelloz asetat süksinat
kalsiyum hidrojen fosfat (anhidrozo)
mikrokristalin selüloz
silika koloidal anhidroz
sodyum lauril sülfat
kroskarmelloz sodyum
sodyum stearil fumarat
Tablet film-kaplama
polivinil alkol
makrogol
talk
titanyum dioksit (E171)
sarı demiroksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Orijinal şişesinde saklanmalıdır. Neme karşı korumak için şişe sıkıca kapalı tutulmalıdır. Nem çekici çıkarılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

42 film-kaplı tablet içeren, polipropilen (PP) çocuk kilitli ve sızdırmaz yalıtımlı kapak ile donatılmış yüksek dansiteli polietilen (HDPE) şişe. Her bir şişe (bir veya iki adet) nem çekici içermektedir. Her karton 1 şişe (42 tablet) veya 4 şişe (toplam 168 tablet) içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,

Kavacık Mah. Ertürk Sk. Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

132/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

24.02.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ