

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCIVO® 375 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 375 mg Telaprevir.

Sonstiger Bestandteil:
2,3 mg Natrium pro Filmtablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Gelbe kapselförmige Tabletten von etwa 20 mm Länge, auf einer Seite mit „T375“ beschriftet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INCIVO ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:

- die nicht vorbehandelt sind;
- die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit INCIVO sollte durch einen Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

Dosierung

INCIVO, 750 mg (zwei 375 mg Filmtabletten) ist alle 8 Stunden mit einer Mahlzeit einzunehmen (die Gesamt-Tagesdosis beträgt 6 Tabletten [2.250 mg]). Die Einnahme von INCIVO ohne eine Mahlzeit oder ohne Beachtung des Dosierungsintervalls kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Telaprevir führen, was zu einer Einschränkung der therapeutischen Wirkung von INCIVO führen kann.

INCIVO muss zusammen mit Ribavirin und entweder Peginterferon alfa-2a oder -2b eingenommen werden. Für die Auswahl von Peginterferon alfa-2a oder -2b sollten die Abschnitte 4.4 und 5.1 beachtet werden. Für spezielle Dosierungshinweise zu Peginterferon alfa und Ribavirin sollte die jeweilige „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (im Folgenden Fachinformation genannt) dieser Arzneimittel konsultiert werden.

Dauer der Anwendung – therapienaive (nicht vorbehandelte) Erwachsene und vorbehandelte Patienten mit Relaps

Die Behandlung mit INCIVO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über 12 Wochen durchgeführt werden (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Behandlungsdauer für nicht vorbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten mit Relapse

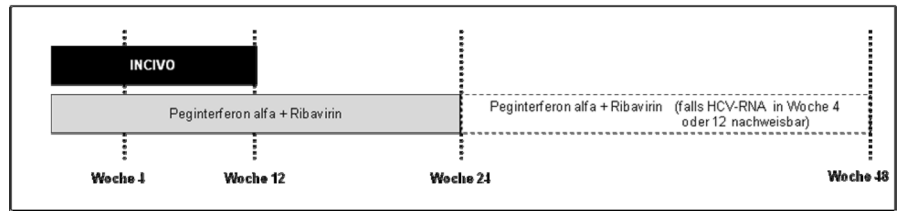
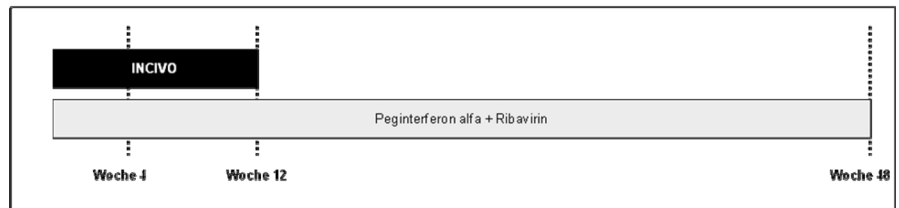


Abbildung 2: Behandlungsdauer für vorbehandelte Patienten mit vorherigem partiellem Ansprechen oder Null-Responder



- Patienten mit nicht mehr nachweisbarer Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) in Woche 4 und 12 erhalten weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin allein. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt folglich 24 Wochen.
- Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA entweder in Woche 4 oder in Woche 12 erhalten zusätzlich weitere 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin allein. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt folglich 48 Wochen.
- Bei allen Patienten mit Zirrhose wird auch bei nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 oder 12 eine zusätzliche Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein für weitere 36 Wochen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Um die Gesamtbehandlungsdauer festlegen zu können, muss in Woche 4 und 12 die HCV-RNA bestimmt werden. In den Phase-3-Studien wurde ein empfindlicher Real-Time-PCR-Test (Assay) mit einer Bestimmungsgrenze von 25 IE/ml und einer Nachweisgrenze von 10–15 IE/ml verwendet, um zu entscheiden, ob die HCV-RNA-Konzentrationen nicht mehr nachweisbar waren (siehe Abschnitt 5.1). Nachweisbare HCV-RNA unterhalb der Bestimmungsgrenze des Assays sollte nicht als Ersatz für „nicht nachweisbar“ angesehen werden, wenn Entscheidungen über die Behandlungsdauer getroffen werden, da dies zu einer

unzureichenden Behandlungsdauer und höheren Relapsraten führen kann. Für Richtlinien zum Abbruch der Behandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin siehe Tabelle 1.

Dauer der Anwendung – vorbehandelte Erwachsene mit vorherigem partiellem Ansprechen oder Null-Responder

Die Behandlung mit INCIVO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über 12 Wochen durchgeführt werden, gefolgt von Peginterferon alfa und Ribavirin allein (ohne INCIVO) für weitere 36 Wochen über eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abbildung 2).

Die HCV-RNA muss in Woche 4 und 12 bestimmt werden. Für Richtlinien zum Abbruch der Behandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin siehe Tabelle 1.

Alle Patienten

Da es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit einem unzureichenden virologischen Ansprechen ein anhaltendes virologisches Ansprechen (*sustained virological response*, SVR) erreichen, wird empfohlen, bei Patienten mit einer HCV-RNA > 1.000 IE/ml in Woche 4 oder Woche 12 die Therapie abzubrechen (siehe Tabelle 1).

In den Phase-3-Studien erreichte keiner der Patienten mit HCV-RNA > 1.000 IE/ml in Woche 4 oder Woche 12 bei fortgeführter Behandlung mit Peginterferon alfa und Ri-

Tabelle 1: Richtlinien zum Abbruch der Behandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin

Arzneimittel	HCV-RNA > 1.000 IE/ml in Behandlungswoche 4 ^a	HCV-RNA > 1.000 IE/ml in Behandlungswoche 12 ^a
INCIVO	dauerhaft abbrechen	Behandlung mit INCIVO abgeschlossen
Peginterferon alfa und Ribavirin	dauerhaft abbrechen	

^a eine Behandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin. Diese Richtlinien können sich unterscheiden, wenn vor Behandlungsbeginn mit INCIVO eine Lead-In-Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen wurde (siehe Abschnitt 5.1).

bavirin eine SVR. Bei nicht vorbehandelten Patienten in den Phase-3-Studien erreichten 4/16 (25%) Patienten mit HCV-RNA zwischen 100 IE/ml und 1.000 IE/ml in Woche 4 eine SVR. Bei Patienten mit HCV-RNA zwischen 100 IE/ml und 1.000 IE/ml in Woche 12 erreichten 2/8 (25%) eine SVR.

Bei früheren Null-Respondern sollte die Durchführung eines zusätzlichen HCV-RNA-Tests zwischen Woche 4 und 12 in Erwägung gezogen werden. Die Therapie mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin sollte abgesetzt werden, wenn die HCV-RNA > 1.000 IE/ml beträgt.

Bei Patienten, die insgesamt über 48 Wochen behandelt werden, sollte die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin abgebrochen werden, wenn in Woche 24 oder 36 HCV-RNA nachweisbar ist.

Um einem Therapieversagen vorzubeugen, muss INCIVO zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden.

Um einem Therapieversagen vorzubeugen, darf weder die Dosis von INCIVO reduziert noch die Behandlung unterbrochen werden.

Wenn die Behandlung mit INCIVO wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder ungenügendem virologischen Ansprechen abgebrochen wurde, darf keine erneute Behandlung mit INCIVO begonnen werden.

Für Empfehlungen zu Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen, Beendigung oder Wiederaufnahme einer Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin wird auf die jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel verwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Falls die Patienten die Einnahme einer INCIVO-Dosis versäumt haben und dies innerhalb von 4 Stunden nach der normalen Einnahmezeit bemerken, sollten sie angewiesen werden, die verschriebene Dosis so rasch wie möglich zusammen mit Nahrung einzunehmen. Wenn erst mehr als 4 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerkt wird, dass die Einnahme einer INCIVO-Dosis versäumt wurde, ist die vergessene Dosis auszulassen, und der Patient sollte mit dem normalen Einnahmerhythmus fortfahren.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt keine klinischen Daten zur Anwendung von INCIVO bei HCV-Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl ≤ 50 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4). Bei HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Telaprevir-Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird für HCV-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung von INCIVO empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten für die Anwendung von INCIVO bei Hämodialysepatienten vor.

Bei Patienten mit einer CrCl < 50 ml/min ist auch die Fachinformation von Ribavirin zu beachten.

Eingeschränkte Leberfunktion

INCIVO wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

(Child-Pugh B oder C, Score ≥ 7) oder mit dekompensierter Lebererkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung von INCIVO ist bei der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C und leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A, Score 5–6) nicht erforderlich.

Siehe auch Fachinformationen zu Peginterferon alfa und Ribavirin, die bei einem Child-Pugh-Score ≥ 6 kontraindiziert sind.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von INCIVO bei Hepatitis-C-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von INCIVO bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Patienten sollten angewiesen werden, die Tabletten im Ganzen zu schlucken (d. h. die Patienten sollen die Tablette nicht kauen, teilen oder auflösen).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, deren Ausscheidung erheblich CYP3A-abhängig ist, und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind. Zu diesen Wirkstoffen gehören unter anderem: Alfuzosin, Amiodaron, Bepridil, Chinidin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Ergotaminderivate (Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin), Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Sildenafil oder Tadalafil (nur bei Anwendung zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie) sowie oral verabreichtes Midazolam oder Triazolam.

Die gleichzeitige Anwendung mit Klasse-Ia- oder -III-Antiarhythmika, außer intravenös verabreichtem Lidocain (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von INCIVO mit Wirkstoffen, die CYP3A stark induzieren, z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin, Phenytoin sowie Phenobarbital und daher zu einer verringerten Exposition und einem Verlust der Wirkung von INCIVO führen können.

Da INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden muss, wird bezüglich der Liste deren Gegenanzeigen auf die Fachinformationen von Peginterferon alfa und Ribavirin verwiesen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerer Hautausschlag (Rash)

Unter der Kombinationsbehandlung mit INCIVO wurde über schwere Hautausschläge berichtet. In plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien wurde schwerer Hautausschlag (überwiegend ekzematös, pruritisch und mit einer Ausdehnung auf mehr als 50% der Körperoberfläche) bei 4,8% der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit INCIVO beobachtet, verglichen mit 0,4% unter der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

5,8% der Patienten brachen aufgrund von Hautausschlag die Behandlung mit INCIVO ab und 2,6% der Patienten beendeten die gesamte Kombinationsbehandlung mit INCIVO wegen eines Hautausschlags, verglichen mit keinem Patienten unter der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

In plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien bestand bei 0,4% der Patienten ein Verdacht auf arzneimittelbedingten Hautausschlag (**Drug Rash**) mit **Eosinophilie** und **systemischen Symptomen (DRESS)**. Gemäß klinischer Erfahrung mit INCIVO hatten weniger als 0,1% der Patienten ein **Stevens-Johnson-Syndrom**. Alle diese Reaktionen bildeten sich nach Abbruch der Behandlung zurück.

DRESS zeigt sich als Hautausschlag mit Eosinophilie in Verbindung mit einem oder mehreren der folgenden systemischen Symptome: Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödem und Beteiligung von inneren Organen (Leber, Nieren, Lunge). Das Syndrom kann zu jedem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn auftreten, wobei es in den meisten Fällen sechs bis zehn Wochen nach Beginn der Behandlung mit INCIVO auftrat.

Verschreibende Ärzte sollten sicherstellen, dass die Patienten vollständig über das Risiko schweren Hautausschlags informiert sind und sich mit ihrem behandelnden Arzt unverzüglich in Verbindung setzen, wenn ein Hautausschlag erstmals auftritt oder sich ein bestehender Hautausschlag verschlechtern sollte. Alle Hautausschläge sollten auf eine Progression hin und bis zu ihrem Abklingen überwacht werden. Es kann mehrere Wochen dauern, bis ein solcher Hautausschlag abgeklungen ist. Andere Arzneimittel, die mit schweren Hautreaktionen assoziiert sind, sollten während der INCIVO-Kombinationsbehandlung mit Vorsicht angewendet werden. Damit sollen mögliche Unklarheiten bei der Zuordnung von schweren Hautreaktionen zum auslösenden Arzneimittel vermieden werden.

Für weitere Informationen zu leichten bis mittelgradigen Hautausschlägen siehe Abschnitt 4.8.

Die Empfehlungen zur Kontrolle von Hautreaktionen und zum Absetzen von INCIVO, Ribavirin und Peginterferon alfa sind in der Tabelle auf Seite 3 zusammengefasst.

INCIVO darf nach einem Therapieabbruch nicht erneut angewendet werden. Für Informationen zu schweren Hautreaktionen in Verbindung mit Peginterferon alfa und Ribavirin siehe entsprechende Fachinformationen.

Anämie

In plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien waren bei der Kombinationsbehandlung mit INCIVO im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin die Inzidenz und Schweregrade von Anämien erhöht. Hämoglobinwerte von < 10 g/dl wurden bei 34% der Patienten mit einer INCIVO-Kombinationstherapie beobachtet, bei alleiniger Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren es 14%. Hämoglobinwerte von < 8,5 g/dl wurden bei 8% der Patienten unter einer Kombinations-

Ausbreitung und Merkmale der Hautreaktionen	Empfehlungen zur Überwachung von Hautreaktionen und zum Absetzen von INCIVO, Ribavirin und Peginterferon alfa bei schweren Hautausschlägen
Leichter Hautausschlag: lokal begrenzter Hautausschlag und/oder ein Hautausschlag mit begrenzter Ausbreitung (eine bis mehrere isolierte Stellen am Körper)	Überwachung bezüglich des Fortschreitens oder systemischer Symptome, bis sich der Hautausschlag zurückgebildet hat.
Mittelgradiger Hautausschlag: Diffuser Hautausschlag ≤50% der Körperoberfläche	Überwachung bezüglich des Fortschreitens oder systemischer Symptome, bis sich der Hautausschlag zurückgebildet hat. Die Konsultation eines Dermatologen sollte in Erwägung gezogen werden. Bei progredientem mittelgradigem Hautausschlag sollte ein Absetzen von INCIVO in Erwägung gezogen werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von INCIVO nicht bessert, sollte die Ribavirin-Behandlung unterbrochen werden. Eine Unterbrechung der Ribavirin-Behandlung kann früher erforderlich sein, wenn sich der Hautausschlag trotz Absetzens von Telaprevir verschlechtert. Peginterferon alfa kann weiter gegeben werden, sofern ein Abbruch der Behandlung nicht aus medizinischen Gründen indiziert ist. Bei mittelgradigem Hautausschlag, der sich zu einem schweren Hautausschlag (≥50% der Körperoberfläche) entwickelt, sollte INCIVO dauerhaft abgesetzt werden (siehe unten).
Schwerer Hautausschlag: Ausbreitung des Hautausschlages über >50% der Körperoberfläche oder in Verbindung mit deutlichen systemischen Symptomen, Ulzerationen der Schleimhaut, Kokarden, Epidermisablösung	Unverzügliches dauerhaftes Absetzen von INCIVO. Die Konsultation eines Dermatologen wird empfohlen. Überwachung bezüglich der Progredienz oder systemischer Symptome, bis sich der Hautausschlag zurückgebildet hat. Die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann fortgesetzt werden. Wenn innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von INCIVO keine Besserung zu beobachten ist, sollte in Erwägung gezogen werden nacheinander oder gleichzeitig die Behandlung mit Ribavirin und/oder Peginterferon alfa zu unterbrechen oder abzusetzen. Aus medizinischen Gründen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin schon früher zu unterbrechen oder abzusetzen.
Verdacht auf oder Diagnose eines generalisierten bullösen Exanthems, DRESS, Stevens-Johnson-Syndroms/toxischer epidermaler Nekrolyse, akuter generalisierter exanthematöser Pustulose, Erythema multiforme	Unverzügliches dauerhaftes Absetzen der Behandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin. Ein Dermatologe ist zu konsultieren.

behandlung mit INCIVO beobachtet im Vergleich zu 29% der Patienten, die Peginterferon alfa und Ribavirin allein erhielten. Ein Absinken der Hämoglobinwerte tritt in den ersten 4 Wochen der Behandlung auf, wobei die niedrigsten Werte zum Ende der Behandlung mit INCIVO erreicht werden. Die Hämoglobinwerte verbessern sich schrittweise nach dem Ende der Behandlung mit INCIVO.

Der Hämoglobinwert sollte vor und in regelmäßigen Abständen während einer Kombinationsbehandlung mit INCIVO überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4, Laboruntersuchungen).

Zum Vorgehen bei einer Anämie siehe auch Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation von Ribavirin. Wenn Ribavirin zur Beherrschung einer Anämie dauerhaft abgesetzt wird, muss die Behandlung mit INCIVO ebenfalls dauerhaft beendet

werden. Wenn jedoch nur INCIVO wegen einer Anämie dauerhaft abgesetzt wird, können die Patienten die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin fortsetzen. Die Behandlung mit Ribavirin kann entsprechend den Richtlinien zur Dosisanpassung für Ribavirin erneut begonnen werden. Die Dosis von INCIVO darf nicht reduziert werden, und eine einmal abgebrochene Behandlung mit INCIVO darf nicht wieder aufgenommen werden.

Schwangerschaft und Empfängnisverhütungsmaßnahmen

Da INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden muss, haben die für diese Arzneimittel geltenden Gegenanzeigen und Warnhinweise auch für die Kombinationsbehandlung mit INCIVO Gültigkeit.

Bei allen Tierarten, die einer Exposition mit Ribavirin ausgesetzt waren, wurden signifi-

kante teratogene und/oder embryozide Wirkungen gezeigt. Aus diesem Grund muss mit größter Sorgfalt darauf geachtet werden, sowohl bei Patientinnen als auch bei Partnerinnen von männlichen Patienten eine Schwangerschaft zu verhindern.

Sowohl Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre männlichen Partner als auch männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen während und nach der INCIVO-Behandlung 2 effektive Methoden zur Empfängnisverhütung gemäß den Empfehlungen der Fachinformation von Ribavirin und der nachfolgenden Beschreibung anwenden.

Hormonale Kontrazeptiva können während der Therapie mit INCIVO weiter angewendet werden, sind aber eventuell während der Einnahme von INCIVO und für weitere 2 Monate nach der letzten Einnahme von INCIVO unzuverlässig (siehe Abschnitt 4.5). Während dieser Zeit sollten Patientinnen im gebärfähigen Alter zwei effektive nicht-hormonale Methoden der Empfängnisverhütung anwenden. Zwei Monate nach Ende der INCIVO-Behandlung sind hormonale Kontrazeptiva wieder als eines der zwei erforderlichen Verhütungsmethoden geeignet.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5 und 4.6.

Herz-Kreislaufsystem

Die Ergebnisse einer Studie an gesunden Probanden zeigten bei einer Dosis von 1.875 mg Telaprevir alle 8 Stunden eine moderate Auswirkung auf das QTcF-Intervall mit einer plazebokorrigierten maximalen mittleren Verlängerung um 8,0 msec (90% KI: 5,1–10,9) (siehe Abschnitt 5.1). Die Exposition bei dieser Dosis war mit der Exposition von HCV-infizierten Patienten vergleichbar, die eine Dosis von 750 mg INCIVO alle 8 Stunden und Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten. Die mögliche klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

INCIVO soll gemeinsam mit den Klasse-Ic-Antiarrhythmika Propafenon und Flecainid mit Vorsicht angewandt werden, einschließlich angemessener klinischer und EKG-Überwachung.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verschreibung von INCIVO mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine QT-Verlängerung induzieren und die Substrate von CYP3A sind, wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Tacrolimus und Salmeterol (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von INCIVO mit Domperidon sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). INCIVO kann die Konzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels erhöhen, und dies kann das Risiko für die mit diesem Arzneimittel assoziierten kardialen Nebenwirkungen erhöhen. Falls die Anwendung solcher Arzneimittel gemeinsam mit INCIVO als unumgänglich eingeschätzt wird, wird die klinische Überwachung einschließlich EKG-Kontrollen empfohlen. Zu Arzneimitteln, die in Kombination mit INCIVO kontraindiziert sind, siehe auch Abschnitt 4.3.

Die Anwendung von INCIVO sollte bei Patienten mit einer angeborenen (kongenitalen) QT-Verlängerung oder einer familiären

Vorgeschichte mit angeborener QT-Verlängerung oder plötzlichem Herztod vermieden werden. Im Fall einer bei solchen Patienten als unbedingt erforderlich erachteten Behandlung mit INCIVO sollten die Patienten engmaschig überwacht werden, EKG-Kontrollen eingeschlossen.

Die Anwendung von INCIVO sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit:

- erworbener QT-Verlängerung in der Vorgeschichte;
- klinisch relevanter Bradykardie (dauerhafte Herzfrequenz von <50 Schlägen/min);
- Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion in der Vorgeschichte;
- Therapiebedarf mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, deren Metabolisierung jedoch nicht hauptsächlich von CYP3A4 abhängt (z. B. Methadon, siehe Abschnitt 4.5).

Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden, EKG-Kontrollen eingeschlossen.

Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie) sollten, vor und während einer Therapie mit INCIVO überwacht und, falls nötig, korrigiert werden.

Laboruntersuchungen

HCV-RNA-Konzentrationen sollten in Woche 4 und 12 und wenn klinisch indiziert, bestimmt werden (siehe auch Richtlinien zum Abbruch der Behandlung mit INCIVO, Abschnitt 4.2).

Die folgenden Laborwerte (Blutbild mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Leberfunktionswerte, TSH und Harnsäure) müssen bei allen Patienten vor Beginn einer Kombinationsbehandlung mit INCIVO bestimmt werden.

Dies sind die empfohlenen Ausgangswerte vor Beginn einer Kombinationsbehandlung mit INCIVO:

- Hämoglobin: ≥ 12 g/dl (Frauen); ≥ 13 g/dl (Männer)
- Thrombozyten $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Gesamtzahl neutrophile Granulozyten $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Ausreichend kontrollierte Schilddrüsenfunktion (TSH)
- Errechnete Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min
- Kalium $\geq 3,5$ mmol/l

Hämatologische Untersuchungen (einschließlich Differentialblutbild) werden in Woche 2, 4, 8 und 12 sowie bei klinischer Notwendigkeit empfohlen.

Weitere blutchemische Untersuchungen (Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Harnsäure, Leberenzyme, Bilirubin und TSH) werden in gleicher Häufigkeit wie die hämatologischen Untersuchungen sowie bei klinischem Bedarf empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Siehe auch Fachinformationen von Peginterferon alfa und Ribavirin, einschließlich Vorgaben zu Schwangerschaftstests (siehe Abschnitt 4.6).

Die Anwendung von INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

Alle Phase-3-Studien wurden mit Peginterferon alfa-2a in Kombination mit INCIVO und

Ribavirin durchgeführt. Es liegen keine Daten zur Anwendung von INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei vorbehandelten Patienten und begrenzte Daten bei nicht vorbehandelten Patienten vor. Nicht vorbehandelte Patienten, die in einer offenen Studie entweder mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin (n = 80) oder Peginterferon alfa-2b/Ribavirin (n = 81) in Kombination mit INCIVO behandelt wurden, wiesen vergleichbare SVR-Raten auf. Allerdings kam es bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, häufiger zu einem viralen Durchbruch und sie erfüllten seltener die Kriterien für eine verkürzte Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 5.1).

Allgemein

INCIVO darf nicht als Monotherapie angewendet, sondern darf nur in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin verschrieben werden. Daher müssen die Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin vor Beginn einer Kombinationstherapie mit INCIVO beachtet werden.

Es liegen keine klinischen Daten zur erneuten Behandlung von Patienten mit Therapieversagen unter einer auf einem HCV-NS3-4A-Protease-Inhibitor basierenden Therapie (siehe Abschnitt 5.1) vor.

Unzureichendes virologisches Ansprechen

Bei Patienten mit einem ungenügenden virologischen Ansprechen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4, Laboruntersuchungen).

Anwendung von INCIVO zur Behandlung anderer HCV-Genotypen

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten zur Behandlung von Patienten mit einem anderen HCV-Genotyp als dem HCV-Genotyp 1 vor. Daher wird die Anwendung von INCIVO bei HCV-Patienten mit einem anderen als dem HCV-Genotyp 1 nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde nicht bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl <50 ml/min) oder Hämodialysepatienten untersucht. Siehe Abschnitt 4.4, Laboruntersuchungen. Bei Patienten mit einer CrCl <50 ml/min ist auch die Fachinformation von Ribavirin zu beachten (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

INCIVO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C, Punkte ≥ 10) oder dekompensierter Lebererkrankung untersucht und wird bei diesen Patientengruppen nicht empfohlen.

INCIVO wurde nicht bei HCV-infizierten Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B, Punkte 7–9) untersucht. Bei HCV-negativen Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurde eine reduzierte Exposition gegenüber Telaprevir beobachtet. Die angemessene Dosis von INCIVO für Hepatitis-C-Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurde nicht bestimmt. Aus diesem Grund wird INCIVO für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Siehe hierzu auch die Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin, da INCIVO immer mit diesen Substanzen zusammen angewendet werden muss.

Patienten mit Organtransplantation

Zur Behandlung von Patienten mit INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin vor, während oder nach einer Lebertransplantation oder anderen Organtransplantationen liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 4.5, Immunsuppressiva).

HCV/HIV(Humanes Immundefizienz-Virus)-Koinfektion

Es liegen begrenzte klinische Daten aus einer laufenden Studie zu INCIVO in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin bei nicht vorbehandelten HCV-Patienten vor, die entweder keine antiretrovirale HIV-Therapie erhalten oder mit Efavirenz oder Atazanavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofovir-Disoproxilfumarat und Emtricitabin oder Lamivudin behandelt werden. Bitte beachten Sie Abschnitt 4.5 zu relevanten Interaktionen mit antiviralen HIV-Wirkstoffen.

HCV/HBV(Hepatitis-B-Virus)-Koinfektion

Es liegen keine Daten zur Anwendung von INCIVO bei Patienten mit einer HCV/HBV-Koinfektion vor.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von INCIVO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht erwiesen sind.

Schilddrüsenenerkrankungen

Während der INCIVO-Kombinationsbehandlung kann ein Anstieg des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons (TSH) auftreten, der auf eine Verschlechterung oder ein Wiederauftreten einer vorbestehenden oder früher aufgetretenen Hypothyreose oder eine neu auftretende Hypothyreose hindeutet (siehe Abschnitt 4.8). Die TSH-Spiegel sollten vor und während der INCIVO-Kombinationsbehandlung bestimmt. Eine klinisch angemessene Behandlung sollte durchgeführt werden, einschließlich einer möglichen Anpassung der Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei Patienten mit vorbestehender Hypothyreose (siehe Abschnitt 4.4, Laboruntersuchungen).

Wichtige Information zu einigen Inhaltsstoffen von INCIVO

Dieses Arzneimittel enthält 2,3 mg Natrium pro Tablette. Dies ist bei Patienten unter natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

INCIVO wird in der Leber durch CYP3A metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. Die gleichzeitige Anwendung von INCIVO und Arzneimitteln, die CYP3A und/oder P-gp induzieren, kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Die gleichzeitige Anwendung von INCIVO und Arzneimitteln, die CYP3A und/oder P-gp hemmen, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Die Ga-

be von INCIVO kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen. Dies kann ihren therapeutischen Effekt und ihre unerwünschten Wirkungen verstärken oder verlängern. Es ist nicht bekannt, ob Telaprevir ein Substrat, Induktor oder Inhibitor anderer arzneimitteltransportierender Proteine als P-gp ist.

Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Wechselwirkungsstudien kann eine Induktion der Stoffwechselenzyme durch Telaprevir nicht ausgeschlossen werden.

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung (siehe Abschnitt 4.3)

INCIVO darf nicht gleichzeitig mit Wirkstoffen angewendet werden, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und deren erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Astemizol, Bepidil, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Terfenadin), peripheren Vasospasmen oder Ischämien (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergotrin), Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse (z. B. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin), verlängerter oder verstärkter Sedierung oder Atemdepression (z. B. oral angewendetes Midazolam oder Triazolam) oder Hypotonie oder kardialer Arrhythmie (z. B. bei Alfuzosin und Sildenafil zur Behandlung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie) führen kann.

INCIVO darf nicht gleichzeitig mit Klasse-Ia- oder Klasse-III-Antiarrhythmika, außer intravenös verabreichtem Lidocain, angewendet werden.

INCIVO soll gemeinsam mit den Klasse-Ic-Antiarrhythmika Propafenon und Flecainid mit Vorsicht angewendet werden, angemessene klinische und EKG-Kontrollen eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin

Rifampicin reduziert die AUC im Plasma für Telaprevir um ungefähr 92%. Aus diesem Grund darf INCIVO nicht gleichzeitig mit Rifampicin angewendet werden.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Plasmakonzentrationen von Telaprevir können bei gleichzeitiger Anwendung des pflanzlichen Arzneimittels Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) vermindert sein. Aus diesem Grund dürfen pflanzliche Präparate, die Johanniskraut enthalten, nicht gleichzeitig mit INCIVO angewendet werden.

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital

Die gleichzeitige Anwendung mit Enzyminduktoren kann zu einer verringerten Exposition mit dem Risiko einer verminderten Wirksamkeit von Telaprevir führen. Starke CYP3A-Induktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwache und mäßige CYP3A-Induktoren

Schwache und mäßige CYP3A-Induktoren sollten gemieden werden, insbesondere bei Patienten, die frühere Non-Responder sind (partielle oder Null-Responder für Peginterferon alfa/Ribavirin), es sei denn, es liegen spezifische Dosierungshinweise vor (siehe Tabelle 2).

Andere Kombinationen

Tabelle 2 enthält Dosierungsempfehlungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen mit

INCIVO. Diese Empfehlungen basieren entweder auf Arzneimittelinteraktionsstudien (gekennzeichnet mit *) oder vorhersehbaren Interaktionen auf Grund der erwarteten Größenordnung der Interaktion und dem Potential für schwerwiegende Nebenwirkungen oder für einen Wirksamkeitsverlust.

Die Richtung des Pfeils (↑ = Erhöhung, ↓ = Abfall, ↔ = keine Änderung) für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90% Konfidenzintervall des geometrischen Mittelwerts, wobei (↔) innerhalb, (↓) unter oder (↑) über dem 80–125%-Wert bedeutet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Vorgaben für die Empfängnisverhütung

Es liegen keine Daten für die Anwendung von INCIVO bei Schwangeren vor. Daten aus tierexperimentellen Studien sind unzureichend hinsichtlich einer Aussage zur Reproduktionstoxizität beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3). INCIVO wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Da INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden muss, haben die für diese Arzneimittel geltenden Gegenanzeigen und Warnhinweise auch für die Kombinationsbehandlung mit INCIVO Gültigkeit.

Wegen der Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin, müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre männlichen Partner sowie männliche Patienten und ihre Partnerinnen während der Behandlung mit INCIVO zwei wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Nach Been-

Tabelle 2: INTERAKTIONEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wirkung auf die Konzentration von INCIVO oder des anderen Arzneimittels und mögliche Mechanismen	Klinischer Kommentar
ANTIARRHYTHMIKA		
Lidocain (intravenös)	↑ Lidocain Hemmung von CYP3A	Vorsicht ist geboten und es wird eine klinische Überwachung empfohlen, wenn Lidocain zur Behandlung akuter ventrikulärer Arrhythmie intravenös verabreicht wird.
Digoxin*	↑ Digoxin AUC 1,85 (1,70–2,00) C _{max} 1,50 (1,36–1,65) Effekt auf den P-gp-Transport im Darm	Initial sollte die niedrigste Dosis Digoxin verschrieben werden. Die Digoxinspiegel im Serum sollten überwacht und zur Titration der Digoxindosis verwendet werden, um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen.
ANTIBAKTERIELLE SUBSTANZEN		
Clarithromycin Erythromycin Telithromycin Troleandomycin	↑ Telaprevir ↑ antibakterielle Substanzen Hemmung von CYP3A	Vorsicht ist geboten und klinische Kontrollen werden bei gleichzeitiger Anwendung mit INCIVO empfohlen. Eine Verlängerung des QT-Intervalls und das Auftreten von Torsade de Pointes wurden bei der Anwendung von Clarithromycin und Erythromycin beschrieben. Unter der Anwendung von Telithromycin wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIKOAGULANTIEN		
Warfarin	↑ oder ↓ Warfarin Modulation metabolischer Enzyme	Es wird empfohlen, den INR-Wert bei der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Telaprevir zu überwachen.
Dabigatran	↑ Dabigatran ↔ Telaprevir Effekt auf den P-gp-Transport im Darm	Vorsicht ist geboten, eine klinische Überwachung und Laborkontrollen werden empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wirkung auf die Konzentration von INCIVO oder des anderen Arzneimittels und mögliche Mechanismen	Klinischer Kommentar
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	↓ Telaprevir ↑ Carbamazepin ↑ oder ↓ Phenytoin ↑ oder ↓ Phenobarbital Induktion von CYP3A durch Antikonvulsiva und Hemmung von CYP3A durch Telaprevir	Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram*	↔ Telaprevir ↓ Escitalopram AUC 0,65 (0,60–0,70) C _{max} 0,70 (0,65–0,76) C _{min} 0,58 (0,52–0,64) Mechanismus unbekannt	Klinische Relevanz unbekannt. Die Dosierungen müssen bei Kombination mit Telaprevir eventuell erhöht werden.
Trazodon	↑ Trazodon Hemmung von CYP3A	Die gleichzeitige Anwendung kann zu unerwünschten Ereignissen, wie etwa Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope, führen. Wenn Trazodon zusammen mit Telaprevir angewendet wird, ist Vorsicht geboten und es sollte eine niedrigere Dosis von Trazodon in Betracht gezogen werden.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	↑ Domperidon Hemmung von CYP3A	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit INCIVO sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol* Itraconazol Posaconazol Voriconazol	↑ Ketoconazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93–2,61) C _{max} 1,75 (1,51–2,03) ↑ Ketoconazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35–1,58) C _{max} 1,23 (1,14–1,33) ↑ Telaprevir (mit Ketoconazol 400 mg) AUC 1,62 (1,45–1,81) C _{max} 1,24 (1,10–1,41) ↑ Itraconazol ↑ Posaconazol ↑ oder ↓ Voriconazol Hemmung von CYP3A. Da im Metabolismus von Voriconazol multiple Enzyme eine Rolle spielen, ist eine Vorhersage der Interaktionen mit Telaprevir schwierig.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, werden hohe Dosen von Itraconazol (> 200 mg/Tag) oder Ketoconazol (> 200 mg/Tag) nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten und klinische Kontrollen werden bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol, Posaconazol oder Voriconazol mit INCIVO empfohlen. Eine Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de Pointes wurden unter Voriconazol und Posaconazol berichtet. Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde unter Ketoconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Voriconazol sollte bei Patienten, die mit Telaprevir behandelt werden, nicht verabreicht werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung.
GICHTTHERAPEUTIKA		
Colchicin	↑ Colchicin Hemmung von CYP3A	Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollten während der Behandlung mit INCIVO wegen des Risikos einer Colchicin-Toxizität kein Colchicin erhalten. Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird eine Unterbrechung der Colchicinbehandlung empfohlen, oder es sollte eine verkürzte Colchicinbehandlung mit einer reduzierten Colchicindosis durchgeführt werden.
ANTIMYKOBAKTERIELLE SUBSTANZEN		
Rifabutin	↓ Telaprevir ↑ Rifabutin Induktion von CYP3A durch Rifabutin, Hemmung von CYP3A durch Telaprevir	Die Wirksamkeit von Telaprevir kann wegen erniedrigter Konzentrationen vermindert sein. Die gleichzeitige Behandlung mit Rifabutin und Telaprevir wird nicht empfohlen.
Rifampicin*	↓ Telaprevir AUC 0,08 (0,07–0,11) C _{max} 0,14 (0,11–0,18) ↑ Rifampicin Induktion von CYP3A durch Rifampicin, Hemmung von CYP3A durch Telaprevir	Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Telaprevir ist kontraindiziert.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wirkung auf die Konzentration von INCIVO oder des anderen Arzneimittels und mögliche Mechanismen	Klinischer Kommentar
BENZODIAZEPINE		
Alprazolam*	↑ Alprazolam AUC 1,35 (1,23–1,49) C _{max} 0,97 (0,92–1,03)	Klinische Relevanz unbekannt.
parenteral verabreichtes Midazolam* orales Midazolam* orales Triazolam	↑ Midazolam (intravenös) AUC 3,40 (3,04–3,79) C _{max} 1,02 (0,80–1,31) ↑ Midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75–10,35) C _{max} 2,86 (2,52–3,25) ↑ Triazolam Hemmung von CYP3A	Die gleichzeitige Anwendung sollte in einer Einrichtung erfolgen, in der eine klinische Überwachung und eine geeignete Therapie im Falle einer Atemdepression und/oder verlängerten Sedierung gewährleistet sind. Eine Dosisreduktion von parental verabreichtem Midazolam sollte in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn mehr als eine Dosis Midazolam gegeben wird. Eine gleichzeitige Behandlung mit oral angewendetem Midazolam oder Triazolam und Telaprevir ist kontraindiziert.
Zolpidem (Nicht-Benzodiazepin Sedativum)*	↓ Zolpidem AUC 0,53 (0,45–0,64) C _{max} 0,58 (0,52–0,66) Mechanismus unbekannt	Klinische Relevanz unbekannt. Eine erhöhte Dosis von Zolpidem kann erforderlich sein, um die Wirksamkeit aufrecht zu erhalten.
KALZIUMKANALBLOCKER		
Amlodipin*	↑ Amlodipin AUC 2,79 (2,58–3,01) C _{max} 1,27 (1,21–1,33) Hemmung von CYP3A	Vorsicht ist geboten und eine Dosisreduktion von Amlodipin sollte in Erwägung gezogen werden. Klinische Kontrollen werden empfohlen.
Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	↑ Kalziumkanalblocker Hemmung von CYP3A und/oder Effekt auf den P-gp-Transport im Darm	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen.
KORTIKOSTEROIDE		
<i>Systemisches</i> Dexamethason	↓ Telaprevir Induktion von CYP3A	Die gleichzeitige Anwendung kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Telaprevir führen. Aus diesem Grund sollte diese Kombination mit Vorsicht angewendet oder Alternativen in Erwägung gezogen werden.
<i>Inhalatives/Intranasales</i> Fluticason Budesonid	↑ Fluticason ↑ Budesonid Hemmung von CYP3A	Die gleichzeitige Behandlung mit Fluticason oder Budesonid und Telaprevir wird nicht empfohlen, es sei denn der potentielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko der systemischen Nebenwirkungen durch die Kortikosteroide.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	↑ Bosentan ↓ Telaprevir Induktion von CYP3A durch Bosentan, Hemmung von CYP3A durch Telaprevir	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL: HIV-PROTEASEINHIBITOREN (PIs)		
Atazanavir/Ritonavir*	↓ Telaprevir AUC 0,80 (0,76–0,85) C _{max} 0,79 (0,74–0,84) C _{min} 0,85 (0,75–0,98) ↑ Atazanavir AUC 1,17 (0,97–1,43) C _{max} 0,85 (0,73–0,98) C _{min} 1,85 (1,40–2,44) Hemmung von CYP3A durch Telaprevir	Klinische und Laborkontrollen hinsichtlich Hyperbilirubinämie werden empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir*	↓ Telaprevir AUC 0,65 (0,61–0,69) C _{max} 0,64 (0,61–0,67) C _{min} 0,68 (0,63–0,74) ↓ Darunavir AUC 0,60 (0,57–0,63) C _{max} 0,60 (0,56–0,64) C _{min} 0,58 (0,52–0,63) Mechanismus unbekannt	Eine gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir und Telaprevir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wirkung auf die Konzentration von INCIVO oder des anderen Arzneimittels und mögliche Mechanismen	Klinischer Kommentar
Fosamprenavir/Ritonavir*	<p>↓ Telaprevir AUC 0,68 (0,63–0,72) C_{max} 0,67 (0,63–0,71) C_{min} 0,70 (0,64–0,77)</p> <p>↓ Amprenavir AUC 0,53 (0,49–0,58) C_{max} 0,65 (0,59–0,70) C_{min} 0,44 (0,40–0,50) Mechanismus unbekannt</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir/Ritonavir und Telaprevir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir*	<p>↓ Telaprevir AUC 0,46 (0,41–0,52) C_{max} 0,47 (0,41–0,52) C_{min} 0,48 (0,40–0,56)</p> <p>↔ Lopinavir AUC 1,06 (0,96–1,17) C_{max} 0,96 (0,87–1,05) C_{min} 1,14 (0,96–1,36) Mechanismus unbekannt</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir und Telaprevir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL: REVERSE-TRANSKRIPTASEINHIBITOREN		
Efavirenz*	<p>↓ Telaprevir 1.125 mg alle 8 Stunden (entsprechend zu 750 mg alle 8 Stunden) AUC 0,82 (0,73–0,92) C_{max} 0,86 (0,76–0,97) C_{min} 0,75 (0,66–0,86)</p> <p>↓ Efavirenz (+ TVR 1.125 mg alle 8 Stunden) AUC 0,82 (0,74–0,90) C_{max} 0,76 (0,68–0,85) C_{min} 0,90 (0,81–1,01) Induktion von CYP3A durch Efavirenz.</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung sollte Telaprevir 1.125 mg alle 8 Stunden angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Tenofovir-Disoproxilfumarat*	<p>↔ Telaprevir AUC 1,00 (0,94–1,07) C_{max} 1,01 (0,96–1,05) C_{min} 1,03 (0,93–1,14)</p> <p>↑ Tenofovir AUC 1,30 (1,22–1,39) C_{max} 1,30 (1,16–1,45) C_{min} 1,41 (1,29–1,54) Effekt auf den P-gp-Transport im Darm</p>	Intensivere klinische und laborchemische Überwachung ist geboten (siehe Abschnitt 4.4).
Abacavir Zidovudin	Nicht untersucht.	Ein Effekt von Telaprevir auf UDP-Glucuronyltransferasen kann nicht ausgeschlossen werden. Dies kann die Plasmakonzentrationen von Abacavir oder Zidovudin beeinflussen.
INTEGRASE-INHIBITOREN		
Raltegravir	Basierend auf vorläufigen Daten hat die Kombination von Telaprevir und Raltegravir nicht zu klinisch signifikanten Interaktionen geführt.	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN		
Atorvastatin*	<p>↑ Atorvastatin AUC 7,88 (6,82–9,07) C_{max} 10,6 (8,74–12,85) Hemmung von CYP3A</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Telaprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HORMONALE KONTRAZEPTIVA/ÖSTROGEN		
Ethinylestradiol* Norethisteron*	<p>↓ Ethinylestradiol AUC 0,72 (0,69–0,75) C_{max} 0,74 (0,68–0,80) C_{min} 0,67 (0,63–0,71)</p> <p>↔ Norethisteron AUC 0,89 (0,86–0,93) C_{max} 0,85 (0,81–0,89) C_{min} 0,94 (0,87–1,00) Mechanismus unbekannt</p>	Zusätzliche Methoden einer nichthormonalen Kontrazeption sollten angewendet werden, wenn hormonale Kontrazeptiva gleichzeitig mit Telaprevir angewendet werden. Patientinnen, die Östrogene als Hormonersatztherapie erhalten, sollten klinisch auf Anzeichen eines Östrogenmangels überwacht werden. Siehe hierzu auch Abschnitte 4.4 und 4.6.

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wirkung auf die Konzentration von INCIVO oder des anderen Arzneimittels und mögliche Mechanismen	Klinischer Kommentar
IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin* Tacrolimus* Sirolimus	↑ Cyclosporin AUC 4,64 (3,90–5,51) C _{max} 1,32 (1,08–1,60) ↑ Tacrolimus AUC 70,3 (52,9–93,4)** C _{max} 9,35 (6,73–13,0)** ↑ Sirolimus ↑ Telaprevir ** berechnet auf Grundlage der bei reduzierten Dosen erhaltenen Daten Hemmung von CYP3A Hemmung von Transportproteinen	Deutliche Dosisreduktionen des Immunsuppressivums sowie eine Verlängerung der Dosierungsintervalle sind erforderlich. Eine engmaschige Überwachung der Blutspiegel der Immunsuppressiva, der Nierenfunktion und der mit den Immunsuppressiva verbundenen Nebenwirkungen werden bei gleichzeitiger Anwendung mit Telaprevir empfohlen. Tacrolimus kann das QT Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).
INHALATIVE BETASYMPATHOMIMETIKA		
Salmeterol	↑ Salmeterol Hemmung von CYP3A	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Telaprevir wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für mit Salmeterol assoziierten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen führen, wie z. B. QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie (siehe Abschnitt 4.4).
NARKOTIKA		
Methadon*	↓ R-Methadon AUC 0,71 (0,66–0,76) C _{max} 0,71 (0,66–0,76) C _{min} 0,69 (0,64–0,75) Keine Wirkung auf ungebundene R-Methadon-Konzentrationen. Ablösung des Methadons von Plasmaproteinen.	Es ist keine Anpassung der Methadondosis bei Beginn einer gleichzeitigen Behandlung mit Telaprevir notwendig. Eine klinische Überwachung wird jedoch empfohlen, da die Methadondosis während der Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss. Eine Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de Pointes wurden bei der Anwendung von Methadon beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine EKG-Überwachung sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Telaprevir durchgeführt werden.
Buprenorphin	Basierend auf vorläufigen Daten hat die Kombination von Telaprevir und Buprenorphin nicht zu klinisch signifikanten Interaktionen geführt.	Es ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin erforderlich, wenn es zusammen mit Telaprevir angewendet wird.
PDE-5-INHIBITOREN		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	↑ PDE-5-Inhibitoren Hemmung von CYP3A	Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil oder Vardenafil mit Telaprevir wird nicht empfohlen. Tadalafil kann mit Vorsicht zur Behandlung erektiler Dysfunktion als Einzeldosis von nicht mehr als 10 mg pro Dosis innerhalb von 72 Stunden bei verstärkter Überwachung hinsichtlich mit Tadalafil assoziierter unerwünschter Ereignisse angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert.
PROTONENPUMPENHEMMER		
Esomeprazol*	↔ Telaprevir AUC 0,98 (0,91–1,05) C _{max} 0,95 (0,86–1,06)	Protonenpumpenhemmer können ohne Dosisanpassung verwendet werden.

digung der INCIVO-Therapie sollten die Empfehlungen hinsichtlich der Empfängnisverhütung der Fachinformation von Ribavirin sowie die folgenden Erläuterungen beachtet werden.

Hormonale Kontrazeptiva können während der Therapie mit INCIVO weiter angewendet werden, sind aber eventuell während der Einnahme von INCIVO und für weitere zwei Monate nach der letzten Einnahme von INCIVO unzuverlässig (siehe Abschnitt 4.5). Während dieser Zeit sollten Patientinnen im gebärfähigen Alter zwei effektive nicht-hormonale Methoden der Empfängnisverhütung anwenden. Zwei Monate nach Ende der INCIVO-Behandlung sind hormonale Kontrazeptiva wieder als eines der zwei

wirksamen effektiven Verhütungsmethoden geeignet.

Für weitere Informationen siehe auch die Fachinformationen von Peginterferon alfa und Ribavirin.

Stillzeit

Telaprevir und sein Hauptmetabolit werden in die Milch von Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Telaprevir in die menschliche Muttermilch übergeht. Wegen der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei Säuglingen aufgrund der Kombinationsbehandlung von INCIVO mit Peginterferon alfa und Ribavirin muss vor Beginn der Behandlung mit INCIVO abge-

stillt werden. Siehe auch die Fachinformation für Ribavirin.

Fertilität

INCIVO hatte bei der Untersuchung an Ratten keine Auswirkungen auf Fertilität oder Fekundität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

INCIVO hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien hinsichtlich der Wirkung von INCIVO auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei

einigen Patienten wurden unter INCIVO über Synkope und Retinopathie berichtet. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt werden. Für weitere Informationen siehe auch die Fachinformationen von Peginterferon alfa und Ribavirin.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von INCIVO basiert auf allen verfügbaren, gepoolten Daten aus klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien (sowohl kontrolliert als auch nicht-kontrolliert), in denen 2.641 Patienten unter einer Kombinationsbehandlung mit INCIVO untersucht wurden.

INCIVO muss zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin verabreicht werden. Beachten Sie bitte zu den dazugehörigen Nebenwirkungen die jeweiligen Fachinformationen.

Die Inzidenz von Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von mindestens mäßiger Schwere (≥ Schweregrad 2) war in der mit INCIVO behandelten Gruppe höher als in der Placebogruppe.

In der Behandlungsphase mit INCIVO/Placebo waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von mindestens 2 in der INCIVO-Gruppe (Inzidenz ≥ 5,0%) Anämie, Hautausschlag, Pruritus, Übelkeit und Diarrhöe.

In der Behandlungsphase mit INCIVO/Placebo waren die häufigsten Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von mindestens 3 in der INCIVO-Gruppe (Inzidenz ≥ 1,0%) Anämie, Hautausschlag, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie, Pruritus und Übelkeit.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen für INCIVO sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Veränderung von Laborwerten

Ausgewählte Veränderungen von Laborwerten mit mindestens mäßiger Schwere (≥ Schweregrad 2) aus gepoolten Daten von placebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien, die eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert darstellen und als Nebenwirkungen gelten, welche bei HCV-infizierten Patienten unter einer Kombinationsbehandlung mit INCIVO auftraten, sind in der Tabelle 4 auf Seite 11 aufgeführt.

Die meisten Laborparameter kehren bis Woche 24 wieder auf unter Peginterferon alfa und Ribavirin beobachtete Werte zurück. Eine Ausnahme stellt die Thrombozytenzahl dar, die bis Woche 48 auf einem niedrigeren Niveau bleibt als unter Peginterferon alfa und Ribavirin alleine (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Nebenwirkungen mit INCIVO (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) bei HCV-infizierten Patienten in placebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien (gepoolte Daten)

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung Kombinationsbehandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin N = 1.346
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	orale Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	Anämie
	häufig	Thrombozytopenie ^b , Lymphopenie ^b
Endokrine Erkrankungen	häufig	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hyperurikämie ^b , Hypokaliämie ^b
	gelegentlich	Gicht
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Geschmacksstörung, Synkope
Augenerkrankungen	gelegentlich	Retinopathie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen, Hämorrhoiden, Proktalgie
	häufig	analer Pruritus, rektale Blutung, Anal fissur
	gelegentlich	Proktitis
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	Hyperbilirubinämie ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Pruritus, Hautausschlag
	häufig	Ekzem, Gesichtsschwellung, exfoliativer Hautausschlag
	gelegentlich	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Urtikaria
	selten	Stevens-Johnson-Syndrom ^a
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich	Serum-Kreatinin erhöht ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	periphere Ödeme, abnormaler Geschmack des Produkts

^a trat in den placebokontrollierten Phase-2- oder Phase-3-Studien nicht auf

^b Inzidenzraten basieren auf den Raten berichteter unerwünschter Ereignisse (siehe zusätzlich *Veränderung von Laborwerten* unten)

Ein Anstieg der Harnsäure im Serum tritt unter der Behandlung mit INCIVO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin sehr häufig auf. Nach Ende der Behandlung mit INCIVO sinken die Harnsäurespiegel typischerweise während der folgenden 8 Wochen wieder ab und sind mit denen vergleichbar, die bei Patienten unter Peginterferon alfa und Ribavirin beobachtet wurden.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag (Rash)

Unter INCIVO wurde über schweren Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom und DRESS berichtet (siehe Abschnitt 4.4). In placebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien waren die allgemeine Inzidenz und der Schweregrad von Hautausschlägen erhöht, wenn INCIVO gemeinsam mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wurde. Während der Behandlung mit INCIVO wurden Hautausschläge (alle Schweregrade) bei 55% der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit INCIVO und bei 33% der Patienten unter Peginterferon alfa und Ribavirin beobachtet.

Mehr als 90% der Fälle von Hautausschlag waren leicht oder mittelgradig ausgeprägt. Der unter der Kombinationsbehandlung mit INCIVO beobachtete Hautausschlag wurde üblicherweise als juckend und ekzematös beschrieben und war auf weniger als 30% der Körperoberfläche beschränkt. Die Hälfte der Hautausschläge trat in den ersten 4 Wochen auf, ein Hautausschlag kann jedoch zu jedem Zeitpunkt einer Kombinationsbehandlung mit INCIVO auftreten. Ein Abbruch der Kombinationsbehandlung mit INCIVO ist bei leichten und mittelgradigen Hautausschlägen nicht erforderlich.

Siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen zur Kontrolle von Hautausschlag und zum Abbruch der Behandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin. Patienten mit leichten bis mittelgradigen Hautausschlägen sollten hinsichtlich Anzeichen einer Progression überwacht werden, wobei diese jedoch selten auftrat (weniger als 10%). In den klinischen Studien erhielt die Mehrzahl der Patienten Antihistaminika und topische Kortikosteroide. Eine Besserung des Hautausschlags erfolgt nach Beendigung oder einem Abbruch der Behandlung mit INCIVO.

Tabelle 4: Ausgewählte Veränderungen von Laborwerten (DAIDS^a Schweregrad ≥2) aus gepoolten Daten von plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien, die eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert darstellen und als Nebenwirkungen gelten, welche bei HCV-infizierten Patienten unter einer Kombinationsbehandlung mit INCIVO auftraten

		Schweregrad 2	Schweregrad 3	Schweregrad 4
Anstieg^b				
	Harnsäure	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 × ULN)	3,6% (2,6 – 5,0 × ULN)	0,3% (> 5,0 × ULN)
	Gesamtcholesterin	15,4% (6,20 – 7,77 mmol/l 240 – 300 mg/dl)	2,0% (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl)	k.A.
	LDL (Lipoprotein niedriger Dichte)	6,9% (4,13 – 4,90 mmol/l 160 – 190 mg/dl)	2,5% (≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl)	k.A.
	Kreatinin	0,9% (1,4 – 1,8 × ULN)	0,2% (1,9 – 3,4 × ULN)	0% (> 3,4 × ULN)
Abfall^b				
	Hämoglobin	27,0% (9,0 – 9,9 g/dl oder jeder Abfall 3,5 – 4,4 g/dl)	51,1% (7,0 – 8,9 g/dl oder jeder Abfall ≥ 4,5 g/dl)	1,1% (< 7,0 g/dl)
	Thrombozytenzahl	24,4% (50.000 – 99.999/mm ³)	2,8% (25.000 – 49.999/mm ³)	0,2% (< 25.000/mm ³)
	Absolute Lymphozytenzahl	13,1% (500 – 599/mm ³)	11,8% (350 – 499/mm ³)	4,8% (< 350/mm ³)
	Kalium	1,6% (2,5 – 2,9 mEq/l)	0% (2,0 – 2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

k. A. = keine Angabe

^a In den gepoolten Labordatensätzen wurde die Tabelle der US-amerikanischen Division of AIDS zur Einteilung des Schweregrades unerwünschter Ereignisse bei Erwachsenen und Kindern (DAIDS, Version 1.0, Dezember 2004) verwendet.

^b Die Inzidenz wurde anhand der Anzahl an Patienten für jeden Parameter berechnet.

Es kann jedoch einige Wochen dauern, bis Hautausschläge abgeklungen sind.

Anämie

In plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien wurde eine Anämie (alle Schweregrade) bei 32,1% der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit INCIVO und bei 14,8% der Patienten unter Peginterferon alfa und Ribavirin berichtet. Zur Beherrschung der Anämie wurden Dosisreduktionen von Ribavirin vorgenommen. Eine Dosisreduktion von Ribavirin wurde bei 21,6% der Patienten mit Anämie unter der Kombinationsbehandlung mit INCIVO bzw. bei 9,4% der Patienten unter Peginterferon alfa und Ribavirin alleine erforderlich. Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESAs) waren generell nicht zulässig und wurden nur bei 1% der Patienten in den klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien eingesetzt. In den plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien wurden während der INCIVO-/Plazebo-Behandlungsphase bei 2,5% der Patienten unter INCIVO-Kombinationstherapie und bei 0,7% der Patienten unter Peginterferon alfa und Ribavirin alleine über Transfusionen berichtet. Die Transfusionsraten während der gesamten Studiendauer betrugen 4,6% bzw. 1,6%. In plazebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien beendeten 1,9% der Patienten die Behandlung mit INCIVO alleine wegen einer Anämie; 0,9% der Patienten beendeten die Kombinationsbehandlung mit

INCIVO wegen einer Anämie, verglichen mit 0,5% der Patienten unter Peginterferon alfa und Ribavirin alleine (siehe Abschnitt 4.4).

Anorektale Beschwerden und Symptome

In klinischen Studien war die Mehrzahl dieser Ereignisse (z. B. Hämorrhoiden, anorektale Beschwerden, analer Pruritus und rektales Brennen) leicht bis mäßig, sehr wenige davon führten zu einem Behandlungsabbruch und klangen nach Ende der Behandlungsphase mit INCIVO ab.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von INCIVO bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.9 Überdosierung

Die höchste dokumentierte angewendete Dosis von INCIVO betrug 1.875 mg alle 8 Stunden über 4 Tage bei gesunden Probanden. In dieser Studie traten die folgenden unerwünschten Ereignisse unter der Dosis von 1.875 mg alle 8 Stunden häufiger auf als unter der üblichen Dosis von 750 mg alle 8 Stunden: Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhöe, Appetitverlust, Geschmacksstörung und Erbrechen.

Bei einer Überdosierung mit INCIVO gibt es kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung einer Überdosierung mit INCIVO be-

steht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen einschließlich Beobachtung der Vitalparameter und Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten. Falls erforderlich, kann die Elimination des noch nicht resorbierten Wirkstoffs mittels induziertem Erbrechen oder Magenspülung erreicht werden. Eine Magenspülung sollte nur innerhalb einer Stunde nach Einnahme durchgeführt werden. Auch die Gabe von Aktivkohle kann zur Unterstützung der Elimination des noch nicht resorbierten Wirkstoffs verwendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Telaprevir mittels Peritoneal- oder Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Substanz, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Telaprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-4A-Serinprotease, die für die virale Replikation essentiell ist.

In-vitro-Studien

Aktivität von Telaprevir gegen HCV

In einem *HCV-subtype-1b-replicon-assay* war der IC₅₀-Wert von Telaprevir gegen Wildtyp-HCV mit 0,354 µM ähnlich wie in einem *subtype-1a-infectious virus-assay*, in dem der IC₅₀-Wert 0,28 µM betrug.

Resistenzen

HCV-Varianten, die mit einem virologischen Versagen unter Behandlung oder einem Relaps assoziiert waren, wurden mittels zielgerichteter Mutagenese in den Replicon-Assays untersucht. Die Varianten V36A/M, T54A/S, R155K/T und A156S wiesen niedrigere Level einer *in-vitro*-Resistenz gegen Telaprevir auf (3- bis 25-fache Erhöhung der IC₅₀ von Telaprevir); die Varianten A156V/T und V36M + R155K wiesen höhere Level einer *in-vitro*-Resistenz gegen Telaprevir auf (>25-fache Erhöhung der IC₅₀ von Telaprevir). Replicon-Varianten, die mittels von Patienten gewonnenen Sequenzen generiert wurden, wiesen ähnliche Resultate auf.

Die *in-vitro*-Replikationskapazität von Telaprevir-resistenten Varianten war geringer als die des Wildtyp-Virus.

Kreuzresistenzen

Telaprevir-resistente Varianten wurden mittels HCV-Replicon-System auf Kreuzresistenzen gegen repräsentative Proteaseinhibitoren getestet. Replicons mit einfachen Substitutionen an den Positionen 155 oder 156 und Doppelvarianten mit Substitutionen an den Residuen 36 und 155 wiesen eine Kreuzresistenz gegen alle getesteten Proteaseinhibitoren auf, wobei ein weiterer Empfindlichkeitsbereich zu verzeichnen war. Alle untersuchten Telaprevir-resistenten Varianten blieben im Replicon-System voll empfindlich gegen Interferon alfa, Ribavirin und repräsentative HCV-Nukleosid- und Non-Nukleosid-Polymerase-Inhibitoren. Es liegen keine klinischen Daten zur erneuten Behandlung von Patienten vor, bei denen

eine HCV-NS3-4A-Proteaseinhibitor-basierte Therapie, z. B. mit Telaprevir, fehlgeschlagen ist. Ebenso liegen keine Daten zu wiederholten Behandlungszyklen mit Telaprevir vor.

Klinische virologische Studien

In klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien mit Telaprevir wurden bei Patienten, die nicht vorbehandelt waren oder bei denen eine vorangegangene Therapie fehlgeschlagen war, zu Behandlungsbeginn nur selten prädominante Telaprevir-resistente Varianten (V36M, T54A und R155K <1% und T54S 2,7%) festgestellt. Eine prädominante Telaprevir-Resistenz zu Behandlungsbeginn schließt eine erfolgreiche Behandlung mit der Kombination von Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin nicht aus. Die Bedeutung von prädominanten Telaprevir-Resistenzen bei Behandlungsbeginn ist wahrscheinlich bei den Patienten, die schlecht auf Interferon ansprechen, z.B. bei vorherigen Null-Respondern am größten.

Insgesamt hatten 215 der 1.169 Patienten, die in einer klinischen Phase-3-Studie mit einem T12/PR Regime behandelt wurden, ein virologisches Versagen unter der Behandlung (n = 125) oder einen Relaps (n = 90). Basierend auf Populations-Sequenzierungsanalysen von HCV bei diesen 215 Patienten wurde das Auftreten von Telaprevir-resistenten HCV-Varianten bei 105 (84%) Patienten mit virologischem Versagen und bei 55 (61%) Patienten mit Relaps im Vergleich zu Wildtyp-Virus bei 15 (12%) Patienten mit virologischem Versagen und bei 24 (27%) Patienten mit Relaps festgestellt. Für 16 (7%) Patienten lagen keine HCV-Sequenzierungsdaten vor. Bei Sequenzanalysen der Telaprevir-resistenten Varianten wurden Substitutionen an vier Positionen in der NS3-4A-Protease-Region identifiziert, passend zu dem Wirkungsmechanismus von Telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T und A156S/T/V). Ein virologisches Versagen unter der Behandlung mit Telaprevir war hauptsächlich mit höhergradig resistenten Varianten assoziiert, während ein Relaps eher bei Varianten mit einem niedrigeren Resistenzlevel oder bei Wildtyp-Virus beobachtet wurde.

Bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1a kamen hauptsächlich die Varianten V36M und R155K einzeln oder in Kombination vor, während bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1b hauptsächlich die Varianten V36A, T54A/S und A156S/T/V vorkamen. Dieser Unterschied beruht wahrscheinlich auf der höheren genetischen Barriere für die V36M und R155K Substitutionen bei Genotyp 1b im Vergleich zu Genotyp 1a. Unter der Behandlung mit Telaprevir kam es bei Patienten mit Genotyp 1a häufiger zu einem virologischen Versagen unter der Behandlung als bei Patienten mit Genotyp 1b; ebenso trat virologisches Versagen bei Null-Respondern häufiger auf als bei den anderen Patientengruppen (nicht vorbehandelt, vorhergehender Relaps, vorhergehendes partielles Ansprechen; siehe Abschnitt 5.1, Klinische Wirksamkeit, Wirksamkeit bei vorbehandelten Erwachsenen).

Follow-up-Analysen bei mit INCIVO behandelten Patienten, die keine SVR erreichten,

zeigten im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der Wildtyp-Virus-Population und eine Abnahme der Population der Telaprevir-resistenten Varianten bis unter die Nachweisgrenze nach Ende der Behandlung mit Telaprevir. Von den insgesamt 255 nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten aus den Phase-3-Studien 108, 111 und C216, bei denen während der Behandlung Telaprevir-resistente Varianten auftraten, konnten im Verlauf (mediane Nachbeobachtungszeit 10 Monate) bei 152 (60%) Patienten mittels Populationssequenzierung keine resistenten Varianten mehr nachgewiesen werden. Von den 393 resistenten Varianten, die bei diesen 255 Patienten auftraten, konnten im Verlauf 68% der NS3-36-Varianten, 84% der NS3-54-Varianten, 59% der NS3-155-Varianten, 86% der NS3-156-Varianten und 52% der NS3-36M + NS3-155K-Varianten nicht mehr nachgewiesen werden.

In einer Follow-up-Studie mit 98 Patienten, die nicht vorbehandelt waren oder die ein vorhergehendes Therapieversagen aufwiesen und die unter der Behandlung mit INCIVO in einer Phase-2- oder Phase-3-Studie keine SVR erreichten, konnten im Verlauf (mediane Nachbeobachtungszeit 27,5 Monate) bei 85% (83 von 98) der Patienten keine Telaprevir-resistenten Varianten mehr nachgewiesen werden. Die klonale Sequenzierung bei einer Untergruppe von Patienten, die in der Populationssequenzierung den HCV-Wildtyp aufwiesen (n = 20), zeigte in der Häufigkeitsanalyse der resistenten Varianten im Vergleich zwischen Werten vor der Behandlung und bei der Nachuntersuchung, dass die Populationen der HCV-Varianten bei allen Patienten zu den Ausgangswerten zurückgekehrt waren. Bei Telaprevir-resistenten Varianten war die mittlere Zeit, um durch Populationssequenzierung nicht mehr nachweisbar zu sein, länger für die Varianten NS3-36 (6 Monate), NS3-155 (9 Monate) und NS3-36M + NS3-155K (12 Monate), die hauptsächlich bei Patienten mit Genotyp 1a beobachtet wurden, als für die Varianten NS3-54 (2 Monate) und NS3-156 (3 Monate), die hauptsächlich bei Patienten mit Genotyp 1b beobachtet wurden.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von INCIVO wurde bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 in drei Phase-3-Studien untersucht: zwei Studien mit nicht vorbehandelten Patienten und eine Studie mit vorbehandelten Patienten (mit Relaps, partiellem Ansprechen und Null-Responder). Die Patienten in diesen Studien 108, 111 und C216 wiesen eine kompensierte Lebererkrankung, nachweisbare HCV-RNA und eine mit chronischer Hepatitis C zu vereinbarende Leberhistopathologie auf. Wenn nicht anders angegeben, wurde INCIVO in einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden angewendet; die Dosis von Peginterferon alfa-2a betrug 180 µg/Woche und die Dosis von Ribavirin betrug 1.000 mg/Tag (Gewicht der Patienten <75 kg) oder 1.200 mg/Tag (Gewicht der Patienten ≥75 kg). Die HCV-RNA im Plasma wurde mit dem COBAS®-TaqMan®-HCV-Test (Version 2.0) mit dem High Pure System gemessen. Das Assay hatte eine untere Bestimmungsgrenze von 25 IE/ml. In den folgenden Erläuterungen zu

den Phase-3-Studienergebnissen basiert die Definition der SVR, die als virologische Heilung angesehen wird, auf der HCV-RNA-Bestimmung im zeitlichen Untersuchungszeitraum von Studienwoche 72, wobei die jeweils letzte Messung des Fensters genutzt wurde. Im Fall von fehlenden Daten aus dem Woche-72-Fenster, wurde der letzte Datenpunkt der HCV-RNA beginnend von Woche 12 und der folgenden Messungen genutzt. Zusätzlich wurde die untere Bestimmungsgrenze von 25 IE/ml genutzt, um die SVR zu bestimmen.

Wirksamkeit bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Studie 108 (ADVANCE)

Die Studie 108 war eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3 bei nicht vorbehandelten Patienten. INCIVO wurde während der ersten 8 Wochen der Behandlung (T8/PR-Therapieschema) oder während der ersten 12 Wochen der Behandlung (T12/PR-Therapieschema) in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für entweder 24 oder 48 Wochen angewendet. Patienten, die zu Woche 4 und Woche 12 keine nachweisbare HCV-RNA mehr aufwiesen, erhielten eine insgesamt 24-wöchige Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, während Patienten mit zu Woche 4 und/oder Woche 12 noch nachweisbarer HCV-RNA über insgesamt 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt wurden. Die Kontrollgruppe (Pbo/PR) hatte eine fixe Behandlungsdauer von 48 Wochen, mit einem entsprechenden Placebo für Telaprevir während der ersten 12 Wochen und Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für insgesamt 48 Wochen.

Das mediane Alter der 1.088 in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 49 Jahre (Bereich: 18 bis 69); 58% der Patienten waren männlich; 23% hatten einen Body-Mass-Index ≥30 kg/m²; 9% waren Schwarze; 11% waren Hispanier oder Latinos; 77% wiesen zu Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von ≥800.000 IE/ml auf; 15% hatten eine Brückenfibrose; 6% hatten eine Zirrhose; 59% hatten den HCV-Genotyp 1a und 40% hatten den HCV-Genotyp 1b.

Die SVR-Rate betrug in der T8/PR-Gruppe 72% (261/364) ($p < 0,0001$ im Vergleich zur Pbo/PR48-Gruppe). Tabelle 5 auf Seite 13 zeigt die Ansprechraten für die Gruppe mit dem empfohlenen Therapieschema T12/PR sowie für die Pbo/PR48-Gruppe.

Die SVR-Rate war in der T12/PR-Gruppe höher (absolute Differenz von mindestens 28%) als in der Pbo/PR48-Gruppe, was auch für alle Untergruppen galt: Geschlecht, Alter, Rasse, ethnische Zugehörigkeit, Body-Mass-Index, HCV-Genotyp-Untergruppe, HCV-RNA zu Studienbeginn (<800.000, ≥800.000 IE/ml) und Ausmaß der Leberfibrose. In Tabelle 6 auf Seite 13 sind die Ansprechraten für Patientenuntergruppen dargestellt.

Studie 111 (ILLUMINATE)

Studie 111 war eine randomisierte, offene Phase-3-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten. Ziel der Studie war ein Vergleich der SVR-Raten bei Patienten mit in Woche 4

Tabelle 5: Ansprechraten: Studie 108

Behandlungsergebnis	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
Nicht mehr nachweisbare HCV-RNA in Woche 4 und 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR bei Patienten mit eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Keine eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR bei Patienten ohne eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
Nicht mehr nachweisbare HCV-RNA am Behandlungsende	82% (299/363)	62% (225/361)
Relaps	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO über 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 24 oder 48 Wochen;

Pbo/PR: Plazebo über 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen;

^a $P < 0,0001$; T12/PR im Vergleich zu Pbo/PR48. Der Unterschied bei den SVR-Raten zwischen der T12/PR-Gruppe und der Pbo/PR-Gruppe betrug 33 (95%-Konfidenzintervall 26 bis 39).

^b 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 6: SVR-Raten in Patientenuntergruppen: Studie 108

Untergruppe	T12/PR	Pbo/PR
Männer	78% (166/214)	46% (97/211)
45 bis ≤65 Jahre	73% (157/214)	39% (85/216)
Schwarze	62% (16/26)	29% (8/28)
Hispanier oder Latinos	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Ausgangswert HCV-RNA ≥800.000 IE/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV-Genotyp 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV-Genotyp 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Leberfibrose bei Studienbeginn		
Keine Fibrose, minimale Fibrose oder portale Fibrose	82% (237/290)	49% (140/288)
Brückenfibrose	63% (33/52)	35% (18/52)
Zirrhose	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen;

Pbo/PR: Plazebo für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen

Tabelle 7: Ansprechraten: Studie 111

Behandlungsergebnis	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12		T12/PR Alle Patienten ^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
Nicht mehr nachweisbare HCV-RNA am Behandlungsende	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Relaps	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 Wochen;

T12/PR48: INCIVO für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen .

^a Alle Patienten beinhaltet die 322 Patienten mit in Woche 4 und 12 nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA und die 218 anderen in der Studie behandelten Patienten (118 mit in Woche 4 und 12 noch nachweisbarer HCV-RNA und 100, die die Studie vor Woche 20 (Randomisierungszeitpunkt) abbrachen).

^b 95%-Konfidenzintervall

und 12 nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA, die mit INCIVO während 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für entweder 24 Wochen (T12/

PR24-Therapieschema) oder 48 Wochen (T12/PR48-Therapieschema) behandelt wurden. Patienten mit in Woche 4 und 12 nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA wurden in

Woche 20 für die weitere Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über entweder 24 oder 48 Wochen randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit, wobei ein Grenzwert von –10,5% im Vergleich zwischen dem 24-wöchigen und dem 48-wöchigen Schema bei Patienten mit in Woche 4 und 12 nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA angewendet wurde.

Das mediane Alter der 540 eingeschlossenen Patienten betrug 51 Jahre (Bereich: 19 bis 70); 60% der Patienten waren männlich; 32% hatten einen Body-Mass-Index ≥30 kg/m²; 14% waren Schwarze; 10% waren Hispanier oder Latinos; 82% wiesen zu Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von ≥800.000 IE/ml auf; 16% hatten eine Brückenfibrose; 11% hatten eine Zirrhose; 72% hatten den HCV-Genotyp 1a; 27% hatten den HCV-Genotyp 1b.

Bei insgesamt 352 (65%) der Patienten war in Woche 4 und 12 keine HCV-RNA mehr nachweisbar. Die Ansprechraten sind in Tabelle 7 aufgeführt. Bei Patienten, die in Woche 4 und 12 eine nicht mehr nachweisbare HCV-RNA hatten, führte die Verlängerung der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin auf 48 Wochen zu keinem zusätzlichen Nutzen (Unterschied zwischen den SVR-Raten von 2%; 95% Konfidenzintervall –4% bis 8%).

Die SVR-Rate bei schwarzen Patienten betrug 62% (45/73). In Tabelle 8 auf Seite 14 sind die SVR-Raten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberfibrose zu Behandlungsbeginn dargestellt.

Wirksamkeit bei vorbehandelten Erwachsenen

Studie C216 (REALIZE)

Studie C216 war eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-3-Studie bei Patienten, die unter einer vorhergehenden Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin keine SVR erreichten. In die Studie wurden sowohl Patienten mit Relaps (HCV-RNA am Ende der mit einem pegylierten Interferon durchgeführten Therapie nicht mehr nachweisbar, jedoch anlässlich der Nachuntersuchung innerhalb 24 Wochen erneut nachweisbare HCV-RNA) als auch vorherige Non-Responder (weiter nachweisbare HCV-RNA während oder am Ende einer wenigstens 12 Wochen dauernden Behandlung) aufgenommen. Die Population der Non-Responder bestand aus zwei Untergruppen: Patienten mit partiellem Ansprechen (partielle Responder, größer oder gleich 2 log₁₀ Reduktion der HCV-RNA nach Woche 12, aber kein Absinken unter die Nachweisgrenze am Ende der Behandlung mit Peginterferon und Ribavirin) und Patienten mit Null-Response (weniger als 2 log₁₀ Reduktion der HCV-RNA nach Woche 12 der vorangehenden Behandlung mit Peginterferon und Ribavirin).

Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 2 : 1 in eine der drei Behandlungsgruppen randomisiert: gleichzeitiger Behandlungsbeginn (T12/PR48): INCIVO ab Tag 1 bis Ende der Woche 12; verzögerter Behandlungsbeginn (delayed start, DS) (T12(DS)/PR48): INCIVO ab Woche 5 bis Ende der Wo-

Tabelle 8: SVR-Raten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberfibrose zu Behandlungsbeginn: Studie 111

Untergruppe	Patienten mit in Woche 4 und 12 nicht nachweisbarer HCV-RNA		T12/PR Alle Patienten ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Keine Fibrose, minimale Fibrose oder portale Fibrose	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Brückenfibrose	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Zirrhose	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 Wochen;
 T12/PR48: INCIVO für 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen
^a Alle Patienten beinhaltet die 322 Patienten mit in Woche 4 und 12 nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA und die 218 anderen in der Studie behandelten Patienten (118 mit in Woche 4 und 12 noch nachweisbarer HCV-RNA und 100, die die Studie vor Woche 20 (Randomisierungszeitpunkt) abbrachen).

che 16; Pbo/PR48: Plazebo ab Tag 1 bis Ende der Woche 16. Bei allen Behandlungsschemata betrug die Behandlungsdauer mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin 48 Wochen.

Das mediane Alter der 662 eingeschlossenen Patienten betrug 51 Jahre (Bereich: 21 bis 70); 70% der Patienten waren männlich; 26% hatten einen Body-Mass-Index ≥ 30 kg/m²; 5% waren Schwarze; 11% waren Hispanier oder Latinos; 89% wiesen zu Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von > 800.000 IE/ml auf; 22% hatten eine Brückenfibrose; 26% hatten eine Zirrhose; 54% hatten den HCV-Genotyp 1a und 46% hatten den HCV-Genotyp 1b.

Die SVR-Raten in der T12(DS)/PR48-Gruppe betragen 88% (124/141) für Patienten mit vorherigem Relaps (Relapser), 56% (27/48) für Patienten mit vorherigem partiellem Ansprechen und 33% (25/75) für Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie ohne jegliches Ansprechen geblieben waren (Null-Responder). Tabelle 9 zeigt die Ansprechraten für den empfohlenen gleichzeitigen Behandlungsbeginn (T12/PR48) und die Pbo/PR48-Gruppe.

Die SVR-Raten waren in allen Populationen der Studie (vorherige Relapser, vorheriger partielle Responder oder vorherige Null-Responder) in der T12/PR-Gruppe höher als in der Pbo/PR48-Gruppe, was auch für alle Untergruppen galt: Geschlecht, Alter, Rasse, ethnische Zugehörigkeit, Body-Mass-Index, HCV-Genotyp, HCV-RNA-Konzentration zu Studienbeginn und Ausmaß der Leberfibrose. Tabelle 10 auf Seite 15 zeigt die SVR-Raten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberfibrose zu Behandlungsbeginn.

Tabelle 11 auf Seite 15 zeigt die SVR-Raten nach Ansprechen in Woche 4 (HCV-RNA-Reduktion $< 1 \log_{10}$ oder $\geq 1 \log_{10}$) bei vorherigen partiellen Respondern und vorherigen Null-Respondern in der T12(DS)/PR-Gruppe.

Studie 106 und Studie 107

Die Studie 106 war eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-2-Studie mit Einschluss von Patienten, bei denen eine vorhergehende Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin oder Peginterferon alfa 2b und Ribavirin fehlgeschlagen war. Bei Patienten mit vorherigem Relaps, die in der T12/PR24-Behandlungsgruppe

in Woche 4 und 12 der Behandlung keine nachweisbare HCV-RNA mehr aufwiesen, betrug die SVR-Rate 89% (25/28) und die Relapsrate 7%.

Die Studie 107 war eine offene Roll-Over-Studie für Patienten aus der Kontrollgruppe (Plazebo, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin) einer Phase-2-Studie mit Telaprevir, die in dieser Phase-2-Studie keine SVR erreicht hatten. Bei den Patienten mit vorherigem Relaps, die in der T12/PR24-Behandlungsgruppe in Woche 4 und 12 der Behandlung keine nachweisbare HCV-RNA mehr aufwiesen, betrug die SVR-Rate 100% (24/24).

Anwendung von Peginterferon alfa 2a oder 2b

In der offenen, randomisierten Phase-2a-Studie C208 wurden bei nicht vorbehandelten Patienten zwei Arten von Peginterferon

alfa (2a und 2b) untersucht. Alle Patienten erhielten über 12 Wochen INCIVO in Kombination mit der Standardtherapie Peginterferon alfa/Ribavirin. Die Patienten wurden in 1 von 4 Behandlungsgruppen randomisiert:

- INCIVO 750 mg alle 8 Stunden mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg/Tag
- INCIVO 750 mg alle 8 Stunden mit Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche und Ribavirin 800 oder 1.200 mg/Tag
- INCIVO 1.125 mg alle 12 Stunden mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg/Tag
- INCIVO 1.125 mg alle 12 Stunden mit Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche und Ribavirin 800 oder 1.200 mg/Tag

Peginterferon alfa-2a/Peginterferon alfa-2b und Ribavirin wurden in Übereinstimmung mit ihren jeweiligen Fachinformationen angewendet. Nach 12 Wochen wurde die Gabe von INCIVO beendet und die Patienten führen lediglich mit der Standardtherapie fort. 73,8% (59/80) der Patienten in der gepoolten Peginterferon-alfa-2a-Gruppe erfüllten die Kriterien (nicht mehr nachweisbare HCV-RNA von Woche 4 bis Woche 20) bei der verkürzten 24-wöchigen Behandlungsdauer mit Peginterferon/Ribavirin versus 61,7% (50/81) der Patienten in der gepoolten Peginterferon-alfa-2b-Gruppe.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 15

Langzeitdaten zur Wirksamkeit Studie 112 (EXTEND)

Eine 3-Jahres-Follow-up-Studie bei Patienten, die mit einem INCIVO-basierten Behandlungsschema eine SVR erreicht hatten, zeigte bei $> 99\%$ (122/123) der Patienten

Tabelle 9: Ansprechrate: Studie C216

Behandlungsergebnis	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Vorherige Relapser ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Vorherige partielle Responder ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Vorherige Null-Responder ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
Nicht mehr nachweisbare HCV-RNA am Behandlungsende		
Vorherige Relapser	87% (126/145)	63% (43/68)
Vorherige partielle Responder	73% (36/49)	15% (4/27)
Vorherige Null-Responder	39% (28/72)	11% (4/37)
Relaps		
Vorherige Relapser	3% (4/126)	63% (27/43)
Vorherige partielle Responder	17% (6/36)	0% (0/4)
Vorherige Null-Responder	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO für 12 Wochen gefolgt von Plazebo für 4 Wochen, in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen;

Pbo/PR48: Plazebo für 16 Wochen, in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen

^a $p < 0,001$, T12/PR verglichen mit Pbo/PR48. Der Unterschied der SVR-Raten zwischen der T12/PR- und der Pbo/PR-Gruppe betrug 63 (95% Konfidenzintervall 51 bis 74) für vorherigen Relaps, 46 (95% Konfidenzintervall 27 bis 66) für vorheriges partielles Ansprechen und 26 (95% Konfidenzintervall 13 bis 39) für die Patienten, die vorher ohne jegliches Ansprechen geblieben waren.

^b 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 10: SVR-Raten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberfibrose zu Behandlungsbeginn: Studie C216

Ausmaß der Leberfibrose	T12/PR	Pbo/PR48
Vorherige Relapser		
Keine oder minimale Fibrose oder portale Fibrose	84% (68/81)	32% (12/38)
Brückenfibrose	86% (31/36)	13% (2/15)
Zirrhose	82% (23/28)	7% (1/15)
vorherige partielle Responder		
Keine oder minimale Fibrose oder portale Fibrose	79% (19/24)	18% (3/17)
Brückenfibrose	71% (5/7)	0 (0/5)
Zirrhose	33% (6/18)	20% (1/5)
Vorherige Null-Responder		
Keine oder minimale Fibrose oder portale Fibrose	31% (9/29)	6% (1/18)
Brückenfibrose	47% (8/17)	0 (0/9)
Zirrhose	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO für 12 Wochen gefolgt von Placebo für 4 Wochen, in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen;

Pbo/PR48: Placebo für 16 Wochen, in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen

Tabelle 11: SVR-Raten nach Ansprechen in Woche 4 (Reduktion <math><1 \log_{10}</math> oder

Vorheriges Ansprechen	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	Reduktion <math><1 \log_{10}</math> bei der HCV-RNA in Woche 4	Reduktion <math>\geq 1="" 4<="" \log_{10}<="" bei="" der="" hcv-rna="" in="" math>="" th="" woche=""> </math>\geq>
Vorherige partielle Responder	56% (10/18)	63% (17/27)
Vorherige Null-Responder	15% (6/41)	54% (15/28)

^a schließt nur Daten von Patienten ein, bei denen in Woche 4 HCV-RNA verfügbar war

Tabelle 12: Gepoolte Ansprechraten: Studie C208

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

T12P(2a)R48: INCIVO für 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen;

T12P(2b)R48: INCIVO für 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen;

^a 95%-Konfidenzintervall für den Unterschied war –10,8 bis 12,1

^b Nenner war die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende

einen über die gesamte verfügbare Follow-Up-Dauer erhaltenen SVR-Status (mediane Dauer 22 Monate).

Klinische Studien zur Untersuchung des QT-Intervalls

In zwei doppelblinden, randomisierten, placebo- und aktiv kontrollierten Studien, die zur Beurteilung der Auswirkungen auf das QT-Intervall durchgeführt wurden, führte die Monotherapie mit Telaprevir in einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden zu keiner klinisch relevanten Beeinflussung des QTcF-Intervalls. In einer dieser Studien wurde ein Therapieschema mit Telaprevir 1.875 mg alle

8 Stunden untersucht, und hier kam es zu einer plazebobereinigten maximalen mittleren Zunahme des QTcF-Intervalls um 8,0 msec (90% KI: 5,1–10,9). Die Plasmakonzentrationen unter der in dieser Studie untersuchten Dosierung von Telaprevir 1.875 mg alle 8 Stunden waren vergleichbar mit den Konzentrationen bei HCV-infizierten Patienten, die in anderen Studien Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für INCIVO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in chronischer Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Telaprevir wurden bei gesunden erwachsenen Freiwilligen und bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion untersucht. Telaprevir wird in Form von Tabletten zu je 375 mg in einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden oral mit einer Mahlzeit über 12 Wochen in einer Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet. Die Exposition gegenüber Telaprevir ist während der gleichzeitigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin höher als unter der alleinigen Anwendung mit Telaprevir.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin oder mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ist die Exposition gegenüber Telaprevir vergleichbar.

Resorption

Telaprevir ist oral verfügbar und wird wahrscheinlich im Dünndarm resorbiert; es bestehen keine Hinweise für eine Resorption im Colon. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach einer Einzeldosis Telaprevir werden generell nach 4–5 Stunden erreicht. *In-vitro*-Studien mit humanen Caco-2-Zellen weisen darauf hin, dass Telaprevir ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp) ist.

Die Exposition gegenüber Telaprevir war nach einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit (56 g Fett, 928 kcal) im Vergleich zu einer normokalorischen Mahlzeit mit standardisiertem Fettanteil (21 g Fett, 533 kcal) um 20% erhöht. Im Vergleich zur Einnahme von Telaprevir nach einer standardisierten normokalorischen Mahlzeit war die Exposition (AUC) bei Einnahme auf leeren Magen um 73%, bei Einnahme nach einer kalorienreduzierten, proteinreichen Mahlzeit (9 g Fett, 260 kcal) um 26% und bei Einnahme nach einer kalorien- und fettreduzierten Mahlzeit (3,6 g Fett, 249 kcal) um 39% reduziert. Aus diesem Grund sollte Telaprevir immer mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Telaprevir wird zu ca. 59% bis 76% an Plasmaproteine gebunden. Telaprevir bindet hauptsächlich an Alpha-1-saures Glykoprotein und Albumin.

Nach oraler Anwendung wurde das typische scheinbare Verteilungsvolumen (Vd) auf 252 l geschätzt, mit einer interindividuellen Variabilität von 72,2%.

Biotransformation

Telaprevir wird extensiv in der Leber metabolisiert, unter anderem mittels Hydrolyse, Oxidation und Reduktion. Mehrere Metabolite wurden in Faeces, Plasma und Urin nachgewiesen. Nach wiederholter oraler Anwendung stellten sich das R-Diastereomer von Telaprevir (30-fach weniger aktiv), Pyrazinsäure und ein Metabolit mit Reduktion

an der α -Ketoamid-Bindung von Telaprevir (inaktiv) als die prädominanten Metaboliten von Telaprevir heraus.

Anhand von *in-vitro*-Studien mit rekombinanten humanen Cytochrom P450 (CYP)-Isoformen wurde CYP3A4 als die für den CYP-Metabolismus von Telaprevir hauptsächlich zuständige CYP-Isoform identifiziert. Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. In Studien mit rekombinanten humanen CYP-Supersomen wurde gezeigt, dass Telaprevir ein CYP3A4-Inhibitor ist. Eine zeit- und konzentrationsabhängige Inhibition von CYP3A4 durch Telaprevir wurde in humanen Lebermikrosomen beobachtet. *In vitro* konnte keine relevante Inhibition der Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 durch Telaprevir gezeigt werden. Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Wechselwirkungsstudien kann eine Induktion der metabolischen Enzyme nicht ausgeschlossen werden. Es ist nicht bekannt, ob Telaprevir ein Substrat, Induktor oder Inhibitor anderer arzneimitteltransportierender Proteine als P-gp ist.

Elimination

Nach Einnahme einer einzelnen oralen Dosis von 750 mg ¹⁴C-Telaprevir bei gesunden Probanden wurde 90% der gesamten Radioaktivität innerhalb 96 Stunden nach der Einnahme in Faeces, Urin und der Ausatemluft wiedergefunden. Die mediane Wiederfindungsrate der applizierten Radioaktivität betrug ungefähr 82% in den Faeces, 9% in der Ausatemluft und 1% im Urin. Der Anteil von unverändertem ¹⁴C-Telaprevir und VRT-127394 an der gesamten in den Faeces nachgewiesenen Radioaktivität betrug 31,8% bzw. 18,7%.

Nach oraler Anwendung wurde die scheinbare Gesamtclearance (Cl/F) auf 32,4 l/h mit einer interindividuellen Variabilität von 27,2% geschätzt. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach Einnahme einer einzelnen Dosis von Telaprevir 750 mg betrug üblicherweise zwischen 4,0 und 4,7 Stunden. Im Steady-State beträgt die effektive Halbwertszeit etwa 9–11 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition (AUC) gegenüber Telaprevir erhöhte sich nach Anwendung einzelner Dosen zwischen 375 mg bis zu 1.875 mg mit einer Mahlzeit etwas mehr als dosisproportional, möglicherweise aufgrund einer Sättigung der metabolischen Abbauege oder von Effluxtransportern.

Eine Erhöhung der Dosis von 750 mg alle 8 Stunden auf 1.875 mg alle 8 Stunden führte in einer Multidosis-Studie zu einem geringeren als proportionalen Anstieg (d. h. etwa 40%) der Exposition gegenüber Telaprevir.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Daten zu Kindern und Jugendlichen sind zurzeit nicht verfügbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Telaprevir wurde nach Anwendung einer Einzeldosis von 750 mg bei HCV-negativen Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) untersucht. Die mittlere C_{max} und AUC von Telaprevir waren um 10%

bzw. 21% höher als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

INCIVO wird primär in der Leber metabolisiert. Die Steady-State Exposition gegenüber Telaprevir war bei Probanden mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh Klasse A, Score 5–6) im Vergleich zu gesunden Probanden um 15% niedriger. Die Steady-State Exposition gegenüber Telaprevir war bei Probanden mit moderat eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh Klasse B, Score 7–9) im Vergleich zu gesunden Probanden um 46% niedriger. Die Auswirkung auf den Anteil ungebundenen Telaprevirs im Plasma ist unbekannt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die Pharmakokinetik von Telaprevir wurde mittels populations-pharmakokinetischer Daten aus den Phase-2- und Phase-3-Studien mit INCIVO ermittelt. Es wurde kein relevanter Einfluss des Geschlechts festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

Die populations-pharmakokinetische Analyse zu INCIVO bei HCV-infizierten Patienten deutet darauf hin, dass die Exposition gegenüber Telaprevir bei Schwarzen/Afroamerikanern und Kaukasiern vergleichbar war.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte pharmakokinetische Daten zur Anwendung von INCIVO bei HCV-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und keine Daten von Probanden im Alter von > 70 Jahren vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tiertoxikologie und/oder -pharmakologie

Telaprevir induzierte bei Ratten und Hunden eine reversible Reduktion der roten Blutzellparameter, die von einer regenerativen Antwort begleitet war. Sowohl bei Ratten als auch bei Hunden wurden in den meisten Studien AST-/ALT-Anstiege beobachtet, wobei sich der ALT-Anstieg bei Ratten nach einer Recoveryphase nicht normalisierte. Die histopathologischen Befunde in der Leber waren bei Ratten und Hunden ähnlich. Nicht alle Läsionen bildeten sich nach einer Recoveryphase vollständig zurück. Bei Ratten (nicht aber bei Hunden) verursachte Telaprevir degenerative Veränderungen in den Hoden, die jedoch reversibel waren und die Fertilität nicht beeinträchtigten. Prinzipiell waren die Tiere in den pharmakologischen/toxikologischen Studien relativ niedrigen Expositionen ausgesetzt im Vergleich zu den therapeutischen Expositionen beim Menschen.

Karzinogenität und Mutagenität

Telaprevir wurde nicht auf sein karzinogenes Potential untersucht. Weder Telaprevir noch sein Hauptmetabolit führten in einer Standard-Testbatterie von Mutagenitätsassays mit oder ohne metabolische Aktivierung zu DNA-Schäden.

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Telaprevir hatte bei der Untersuchung an Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität oder Fekundität.

Embryonale/fetale Entwicklung

Telaprevir passiert leicht die Plazenta sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen und führt zu einer fetalen Exposition von 19–50% der mütterlichen Exposition. Telaprevir hatte bei Ratten und Mäusen kein teratogenes Potential. In einer Studie zur Fertilität und der frühembryonalen Entwicklung bei Ratten wurde ein Anstieg nicht lebensfähiger Embryonen beobachtet. Die Expositionen lagen bei den Versuchstieren im Bereich der therapeutischen Expositionen.

Ausscheidung in die Milch

Bei Verabreichung an säugende Ratten waren die Spiegel von Telaprevir und seinen Hauptmetaboliten in der Milch höher als im Plasma. Nachkommen von Ratten, die Telaprevir *in utero* ausgesetzt waren, zeigten ein normales Geburtsgewicht. Wenn sie allerdings mit Milch von Muttertieren, die mit Telaprevir behandelt wurden, gefüttert wurden, war die Körpergewichtszunahme bei den Rattenjungen niedriger als normal (wahrscheinlich aufgrund der Geschmacksveränderung). Nach Entwöhnung normalisierte sich das Körpergewicht der Rattenjungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat
Kalziumhydrogenphosphat (wasserfrei)
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearylfumarat

Tablettenfilm

Polyvinylalkohol
Macrogol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel nicht entfernen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

42 Filmtabletten in einer Flasche aus High-Density-Polyethylen (HDPE) mit kindersicherem und induktionsversiegeltem Verschluss aus Polypropylen (PP). Ein Trockenmittel ist beigefügt.

Jeder Karton enthält 4 Flaschen (insgesamt 168 Tabletten). Einzelverkauf der Flaschen ist unzulässig.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/720/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

September 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin