

INCIVO® (telaprevir) – PŘEHLED O BEZPEČNOSTI SE ZVLÁŠTNÍM ZŘEATEM NA KOŽNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

OBSAH

Úvod	3
Profil účinnosti přípravku INCIVO®	3
Bezpečnostní profil přípravku INCIVO®	5
Dermatologické reakce	9
Hlavní fakta o dermatologických reakcích v souvislosti s přípravkem INCIVO®	10
Obecné pokyny pro zvládnutí vyrážky	11
Jak vypočítat plochu povrchu těla	16
Anemie	17
Anorektální známky a příznaky	19
SPC	20

Před použitím léčivého přípravku doporučujeme prostudovat SPC.

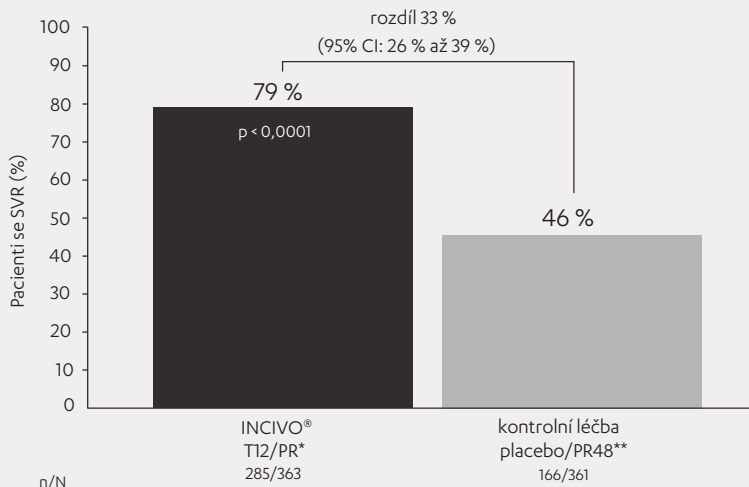
ÚVOD

Přípravek INCIVO® (telaprevir) je schválen pro použití v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C (HCV) genotypu 1 u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater (včetně cirhózy), kteří v minulosti nebyli léčeni nebo kteří již byli léčeni interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) buď samotným, nebo v kombinaci s ribavirinem, včetně pacientů s relapsem, s parciální odpovědí a bez odpovědi. Přípravek INCIVO® je podáván v dávce 1 125 mg (3 tablety) dvakrát denně s jídlem a v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem po dobu 12 týdnů s následně samostatně podávaným peginterferonem alfa a ribavirinem po dobu dalších 12 nebo 36 týdnů.¹

PROFIL ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKU INCIVO®

Terapie založená na léku INCIVO® výrazně zlepšuje dosahovanou úroveň setrvalé virologické odpovědi (SVR – sustained virologic response) u pacientů infikovaných virem hepatitidy C (HCV) genotypu 1 v minulosti neléčených a dříve léčených ve srovnání se samotným peginterferonem alfa a ribavirinem.¹

STUDIE ADVANCE: hodnoty SVR u dříve neléčených pacientů léčených přípravkem INCIVO®/PR ve srovnání se samotným PR.¹



PR: peginterferon alfa-2a a ribavirin; SVR: setrvalá virologická odpověď.

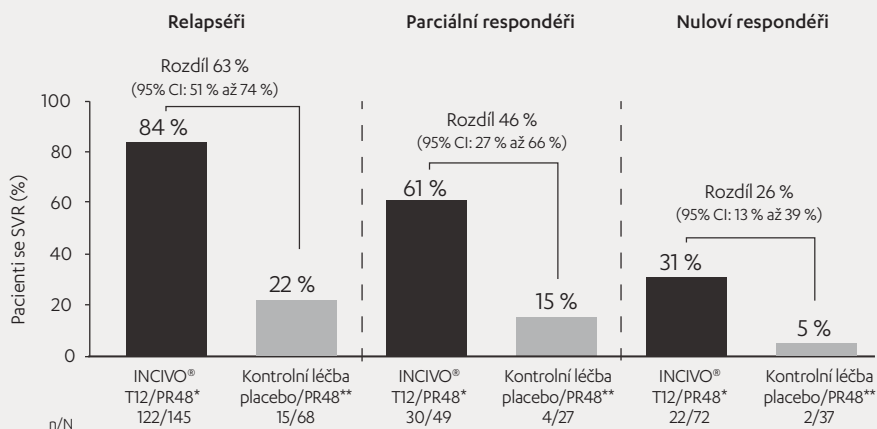
* 12 týdnů podávání přípravku INCIVO® (750mg po 8h) v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem (PR) po dobu 24 nebo 48 týdnů, v závislosti na stavu HCV-RNA ve 4. a 12. týdnu.

** Placebo/PR48: placebo po dobu 12 týdnů s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů, $p < 0,0001$ pro T12/PR vs. placebo/PR48.

Ve studii ADVANCE terapie přípravkem INCIVO® umožnila, aby 58 % v minulosti neléčených pacientů bylo překvalifikováno na zkrácenou 24týdenní léčbu.

Míra SVR u pacientů, kteří byli překvalifikováni na tuto kratší dobu trvání léčby, byla 92 %.¹

STUDIE REALIZE: Hodnoty SVR u dříve léčených pacientů, kterým byl podáván přípravek INCIVO® a PR, ve srovnání se samotným PR.¹



PR: peginterferon alfa-2a a ribavirin; SVR: setrvalá virologická odpověď.

* 12 týdnů podávání přípravku INCIVO® (750mg po 8h), pak placebo po dobu 4 týdnů v kombinaci se 48 týdnů podávání peginterferonu alfa-2a a ribavirinu.

** Placebo/PR48: placebo 16 týdnů v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem po dobu 48 týdnů, $p < 0,001$ pro T12/PR48 vs. placebo/PR48 pro všechna srovnání.

BEZPEČNOSTNÍ PROFIL PŘÍPRAVKU INCIVO®

Souhrn nežádoucích účinků v smíšených, placebem kontrolovaných studiích fáze II/III během fáze terapie přípravkem INCIVO®/placebem. ²		
Nežádoucí účinky (%)	INCIVO® T12/PR* n = 1346	Kontrolní léčba placebo/PR48 n = 764
Nežádoucí účinky	98,3	96,9
Úmrtí, n (%)	0 ^a	1 (0,13) ^{a,b}
Závažné nežádoucí účinky	6,9	2,9
Nežádoucí účinky minimálně 3. stupně	23,8	12,3
Nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení užívání přípravku		
INCIVO®/placebo Všechny studované léky najednou	14,2 8,1	4,1 3,7
Nežádoucí účinky přinejmenším možná související s užíváním přípravku INCIVO®/placeba	94,7	92,5

* 12 týdnů podávání přípravku INCIVO® v kombinaci s libovolnou délkou trvání PR.

a. Vztahuje se na počet (%) pacientů, kteří zemřeli v důsledku nežádoucího účinku s nástupem v průběhu fáze terapie přípravkem INCIVO®/placebem.

b. Jeden pacient s život ohrožujícím nežádoucím účinkem, který nebyl vyřešen během poslední návštěvy, následně zemřel v důsledku tohoto nežádoucího účinku.

Výskyt nežádoucích účinků (všech stupňů) hlášen u více než 20 % pacientů léčených ve smíšených, placebem kontrolovaných studiích fáze II/III (během fáze terapie přípravkem INCIVO®/placebem).²

Pacienti (%)	INCIVO® T12/PR* n = 1 346	Kontrolní léčba placebo/PR48 n = 764
Únava	52	51
Pruritus	47	25
Nevolnost	39	29
Bolest hlavy	39	38
Onemocnění podobné chřipce	33	31
Vyrážka	33	17
Anemie	29	12
Nespavost	27	24
Průjem	26	19
Horečka	21	21

PR: peginterferon alfa-2a a ribavirin.

* 12 týdnů podávání přípravku INCIVO® v kombinaci s libovolnou délkou trvání léčby PR.

Výskyt nežádoucích účinků zvýrazněných modrou byl o ≥ 5 % vyšší ve skupině T12/PR ve srovnání se skupinou placebo/PR48.

Z nežádoucích účinků, které byly hlášeny v rozsahu 5–20 %, se častěji vyskytovaly (u pacientů léčených přípravkem INCIVO® byly hlášeny nejméně o 5 % častěji než u pacientů léčených samotným peginterferonem alfa a ribavirinem) hemoroidy, anorektální diskomfort, anální pruritus a poruchy chuti.²

Nežádoucí účinky v souvislosti s přípravkem INCIVO® v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u pacientů infikovaných HCV v klinických studiích a v rámci postmarketingového sledování.¹

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvenční kategorie*	Nežádoucí lékové reakce při kombinované léčbě přípravkem INCIVO®, peginterferonem alfa a ribavirinem
Infekce a infestace	časté	orální kandidóza
Poruchy krevního a lymfatického systému	velmi časté	anemie
	časté	trombocytopenie ^b , lymfopenie ^b
Endokrinní poruchy	časté	hypothyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	časté	hyperurikemie ^b , hypokaliemie ^b
	méně časté	dna
Poruchy nervového systému	časté	poruchy chuti, synkopa
Zrakové poruchy	méně časté	retinopatie
Poruchy v oblasti gastrointestinálního traktu	velmi časté	nevolnost, průjem, zvracení, hemoroidy, proktalgie
	časté	anální svědění, krvácení z konečníku, anální trhlina
	méně časté	proktitida
Poruchy jater a žlučových cest	časté	hyperbilirubinemie ^b
Poruchy kůže a podkožní tkáňe	velmi časté	svědění, vyrážky
	časté	ekzém, otoky obličeje, exfoliativní vyrážka
	méně časté	polékový syndrom s vyrážkou, eosinofilíí a systémovým postižením (DRESS), kopřivka
	vzácné	SJS, TEN, erythema multiforme
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	zvýšený kreatinin v krvi ^b , prerenální azotemie s akutním selháním ledvin nebo bez něj
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	periferní edém, abnormální chuť přípravku

* Velmi časté: ≥ 1/10 pacientů; časté: ≥ 1/100 až < 1/10, méně časté: ≥ 1/1 000 až < 1/100; vzácné: ≥ 1/10 000 až < 1/1 000. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

a Placebem kontrolované studie fáze II a fáze III (kombinovaná analýza dat) zahrnující 1 346 pacientů infikovaných HCV.

b Počty případů jsou založeny na počtech hlášení nežádoucích účinků (dále viz laboratorní abnormality).

Vybrané abnormální výsledky laboratorních vyšetření (DAIDS * stupně ≥ 2), které představují zhoršení oproti výchozí hodnotě a jsou považovány za nežádoucí lékové reakce u pacientů infikovaných HCV léčených kombinovanou terapií přípravkem INCIVO® ze smíšených, placebem kontrolovaných studií fáze II/III.¹

Pacienti (%)	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Nárůst**			
Kyselina močová	17,9 % (10,1–12,0 mg/dl)	4,6 % (12,1–15,0 mg/dl)	1,1 % ($> 15,0$ mg/dl)
Bilirubin	13,6 % (1,6–2,5 x ULN)	3,6 % (2,6–5,0 x ULN)	0,3 % ($> 5,0$ x ULN)
Celkový cholesterol	15,4 % (6,20–7,77 mmol/l 240–300 mg/dl)	2,0 % ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NA
Lipoprotein nízké hustoty	6,9 % (4,13–4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5 % ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
Kreatinin	0,9 % (1,4–1,8 x ULN)	0,2 % (1,9–3,4 x ULN)	0 % ($> 3,4$ x ULN)
Pokles**			
Hemoglobin	27,0 % (9,0–9,9 g/dl nebo jakýkoli pokles 3,5–4,4 g/dl)	51,1 % (7,0–8,9 g/dl nebo jakýkoli pokles $\geq 4,5$ g/dl)	1,1 % ($< 7,0$ g/dl)
Počet krevních destiček	24,4 % (50 000–99 999/mm ³)	2,8 % (25 000–49 999/mm ³)	0,2 % ($< 25 000$ /mm ³)
Absolutní počet lymfocytů	13,1 % (500–599/mm ³)	11,8 % (350–499/mm ³)	4,8 % (< 350 /mm ³)
Draslík	1,6 % (2,5–2,9 mEq/l)	0 % (2,0–2,4 mEq/l)	0 % ($< 2,0$ mEq/l)

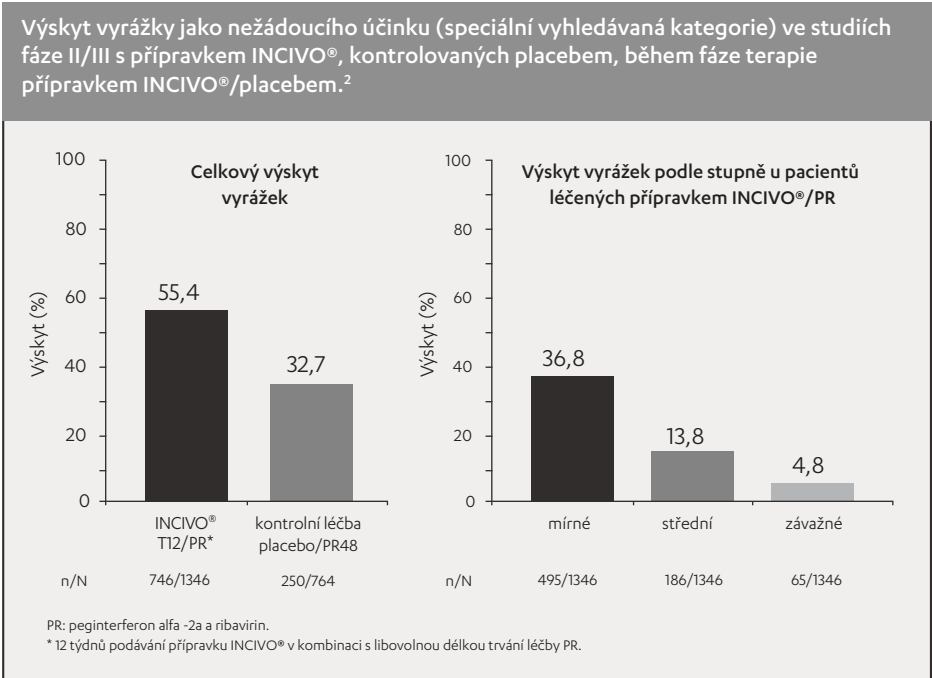
NA: není použitelné; PR: peginterferon alfa-2a a ribavirin; ULN: horní hranice normálních hodnot.

* V souhrnných laboratorních datových souborech byl použit dokument Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events (DAIDS, verze 1.0, prosinec 2004).

** Incidence vypočtena podle počtu pacientů pro každý parametr.

Hodnoty v závorkách odpovídají definici stupně závažnosti pro každý parametr. Na komplexní posouzení nežádoucích účinků, které se vyskytly častěji v léčebných ramenech s přípravkem INCIVO® a které mohou být považovány za nejvíce relevantní pro jednotlivé pacienty, byly provedeny další analýzy na dermatologické reakce, anemii a anorektální příznaky.

DERMATOLOGICKÉ REAKCE



Další informace o vyrážce jako nežádoucím účinku (speciální vyhledávaná kategorie) vyskytujícím se v průběhu placebem kontrolovaných klinických studií fáze II/III INCIVO® (během terapeutické fáze).²

Pacienti (%)	INCIVO® T12/PR* n = 1 346	Kontrolní léčba placebo/PR48 n = 764
Úmrtí	0	0
Závažné nežádoucí účinky	1,7	0
Přerušení (fáze terapie přípravkem INCIVO®/placebem)		
Jen INCIVO®/placebo	5,8	0,3
Všechny léčby současně	2,6	0

PR: peginterferon alfa -2a a ribavirin.
* 12 týdnů podávání přípravku INCIVO® v kombinaci s libovolnou délkou trvání PR.

HLAVNÍ FAKTA O DERMATOLOGICKÝCH REAKCÍCH U PŘÍPRAVKU INCIVO®

- V placebem kontrolovaných studiích fáze II/III byla vyrážka hlášena u 55,4 % pacientů léčených přípravkem INCIVO® ve srovnání s 32,7 % pacientů léčených samotným peginterferonem alfa a ribavirinem.¹
 - Typickou formou dermatologické reakce, která byla pozorována při kombinované terapii přípravkem INCIVO®, je svědivá vyrážka ekzémového charakteru postihující méně než 30 % plochy povrchu těla.¹
 - Vzhled a histopatologie vyrážky spojené s terapií přípravkem INCIVO® jsou srovnatelné s vyrážkou spojenou s peginterferonem alfa a ribavirinem, ačkoli vyrážka spojená s léčbou založenou na přípravku INCIVO® byla závažnější a rozsáhlejší.²
 - Polovina všech případů vyrážky se vyskytla během prvních 4 týdnů léčby, nicméně vyrážka se může objevit kdykoli v průběhu kombinované terapie přípravkem INCIVO®.¹
- Více než 90 % případů vyrážky představovala mírná nebo středně závažná forma.¹
 - Progrese do závažnějších forem není častá (méně než 10% případů).¹
- V placebem kontrolovaných studiích fáze II/III byly závažné vyrážky (především ekzematózní, svědivé a zahrnující více než 50 % povrchu těla) hlášeny u 4,8 % všech pacientů léčených přípravkem INCIVO® ve srovnání s 0,4 % pacientů léčených samotným peginterferonem alfa a ribavirinem. Dostupné údaje ukazují, že peginterferon, a možná i ribavirin, mohou přispívat k frekvenci a závažnosti vyrážky spojené s kombinované terapií přípravkem INCIVO®.¹
 - Celkově 5,8 % pacientů přerušilo užívání samotného přípravku INCIVO® v důsledku výskytu vyrážky a 2,6 % pacientů přerušilo kombinované terapii přípravkem INCIVO® pro výskyt vyrážky, kdežto při léčbě samotným peginterferonem alfa a ribavirinem k přerušení léčby nedošlo u žádného pacienta. Pokud je léčba přípravkem INCIVO® přerušena pro dermatologickou reakci, nesmí být jeho podávání opět zahájeno.¹ Ke zmírnění vyrážky dochází po ukončení nebo přerušení podávání přípravku INCIVO®, ale může trvat i několik týdnů, než vyrážka zcela vymizí.¹
 - Hlášeny byly závažné, potenciálně život ohrožující a fatální dermatologické reakce při podávání kombinované terapie přípravkem INCIVO®. Při postmarketingovém sledování byla zaznamenána toxická epidermální nekrolýza (TEN), včetně fatálního konce. Smrtelné případy byly hlášeny u pacientů s progresivní formou vyrážek a systémovými příznaky, kteří pokračovali v kombinované terapii přípravkem INCIVO® poté, kdy byla identifikována závažná dermatologická reakce.¹
 - V placebem kontrolovaných studiích fáze II/III se u 0,4 % pacientů vyskytlo podezření na syndrom DRESS. V klinické praxi se při léčbě přípravkem INCIVO® u méně než 0,1 % pacientů vyskytl Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS). Všechny tyto reakce vymizely po přerušení léčby.¹

OBEČNÉ POKYNY PRO ZVLÁDNUTÍ VYRÁŽKY

Pacienti by měli být dostatečně informováni o riziku vzniku závažné vyrážky a poučení o tom, aby kontaktovali svého ošetřujícího lékaře okamžitě a bez prodlení, pokud se u nich vyrážka v průběhu léčby objeví, či jestliže se stávající vyrážka zhorší. Každou vyrážku je třeba sledovat z hlediska progresu a dokud vyrážka nezmizí. Může trvat i několik týdnů, než vyrážka zcela ustoupí. Jiné léky spojené se závažnými dermatologickými reakcemi by měly být používány s opatrností při podávání kombinované terapie přípravkem INCIVO®, aby se předešlo možným nejasnostem o tom, které léky by mohly přispět k závažné dermatologické reakci. V případě závažné dermatologické reakce je třeba zvážit přerušení užívání jiných léků, o kterých je známo, že jsou spojeny se závažnými dermatologickými reakcemi.¹

- Zvažte použití emoliencií/zvláčňujících krémů nebo tělových mlék (lotions) bohatých na lipidy a dbejte na to, aby byla použita dostatečná dávka těchto přípravků.
- Zvažte použití topických kortikosteroidů, především ve formě krémů a tělových mlék: kortikosteroidní krém na špičku prstu odpovídá dávce 0,5 g, která je dostatečná na léčbu plochy v rozsahu dvou dlaní.

(A) Kortikosteroidní krém na špičku prstu odpovídá dávce 0,5 g



(B) Postačuje na léčbu plochy v rozsahu dvou dlaní



- Souběžné užívání přípravku INCIVO® a systémových kortikosteroidů může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku INCIVO®. Proto by se měla tato kombinace zvážit nebo by se mělo uvažovat o jiné alternativě.¹
- Je možné zvážit i podání topických nebo systémových antihistaminik. (Pozor, současné podávání astemizolu a terfenadinu je při podávání přípravku INCIVO® kontraindikováno.)¹

Stupně závažnosti vyrážky a jejich léčba

Závažnost	Mírná forma vyrážky	Středně závažná forma vyrážky
Popis	■ Lokalizované kožní vyrážky a/nebo vyrážky s limitovanou distribucí (několik izolovaných míst na těle)	■ Rozptýlené vyrážky postihující $\leq 50\%$ povrchu těla
Doporučený okamžitý postup	■ Monitorujte progresi nebo systémové projevy až do úplného vymizení vyrážek	■ Monitorujte progresi nebo systémové projevy až do úplného vymizení vyrážky ■ Zvažte konzultaci s dermatologem ■ Při středně závažné formě vyrážky, která progreduje do závažné formy, ukončete léčbu přípravkem INCIVO®
Návrh sekvence následného sledování	■ Mezi 2. a 4. dnem od prvního objevení se příznaků	

* Úplné doporučení naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro EU¹



Závažná forma vyrážky

Vyrážky na více než 50 % povrchu těla spojené se:

- signifikantními systémovými projevy
- ulceracemi sliznic
- postupujícími lézemi
- odlučováním epidermis

- **Okamžitě ukončete léčbu přípravkem INCIVO®**
- Konzultujte specialistu, dermatologa
- **Monitorujte progresi nebo systémové projevy, až do úplného vymizení vyrážky**
- V léčbě peginterferonem alfa a ribavirinem se může pokračovat. **Pokud se stav nezlepší ani po 7 dnech od ukončení léčby přípravkem INCIVO®, zvažte následné nebo souběžné přerušení nebo ukončení léčby ribavirinem a/nebo peginterferonem alfa**

- 1., 3. a 7. den od objevení se příznaků



Závažnost a léčba vyrážky¹

Popis	■ Progresivní závažná vyrážka ■ Generalizované bulózní erupce ■ Léková vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy (syndrom DRESS) ■ Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) ■ Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ■ Erythema multiforme (EM)
Doporučený okamžitý postup	■ Při diagnóze či jen podezření: ■ Okamžité a trvalé ukončení kombinované terapie přípravkem INCIVO® a peginterferonem alfa a ribavirinem ■ Konzultujte s dermatologem ■ Při potvrzení diagnózy, hospitalizace pacienta

KDY VYSLOVIT PODEZŘENÍ NA SYNDROM DRESS, STEVENSŮV-JOHNSONŮV SYNDROM NEBO SYNDROM TOXICKÉ EPIDERMÁLNÍ NEKROLÝZY?^{1,4-11}

Varovné signály pro syndrom DRESS :
první příznaky 6–10 týdnů od prvního podání léčiva
rychlá progresse exantému
přetrvávající horečka (více než 38,5 °C)
otok obličeje
Pokud se objeví kterýkoli z varovných signálů syndromu DRESS, u pacienta se má pátrat po následujících příznacích:
zvětšení lymfatických uzlin (minimálně na 2 místech)
eozinofilie (více než 700/μl nebo více než 10 %)
přítomnost atypických lymfocytů
poškození vnitřních orgánů: a. játra: ALT, ALP více než 2x vyšší hodnoty, než je horní referenční mez b. ledviny: vzestup kreatininu o více než 150 % od výchozí hodnoty

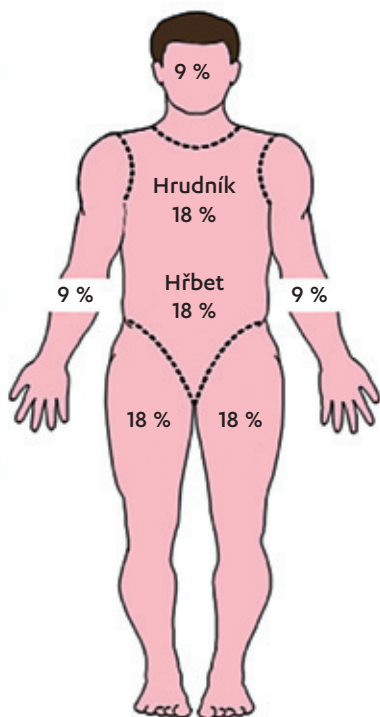
Varovné signály pro Stevensův-Johnsonův syndrom/toxickou epidermální nekrolýzu :
rychle progredující exantém
bolestivost kůže
poškození sliznic na více než dvou místech
puchýře nebo odlupování epidermis
atypické/typické postupující léze

Jak postupovat v případě podezření na syndrom DRESS, Stevensův-Johnsonův syndrom/toxickou epidermální nekrolýzu:



JAK JEDNODUŠE SPOČÍTAT POVRCH TĚLA?

Povrch těla může být celkem jednoduše spočítán na základě následující grafické pomůcky.³



Část těla dospělého	Povrch těla
Perineum	1 %
Horní končetina	9 %
Hlava (obličej i záhlaví)	9 %
Dolní končetina	18 %
Hrudník a břicho	18 %
Hřbet	18 %

ANEMIE

Anemie je obecně známý nežádoucí účinek u pacientů léčených peginterferonem alfa a ribavirinem a bylo prokázáno, že přípravek INCIVO® má aditivní, ale reverzibilní vliv na výskyt a závažnost anemie.²

Shrnutí anemie vyskytující se v průběhu placebem kontrolovaných klinických studií fáze II/III s přípravkem Incivo® (fáze terapie přípravkem INCIVO®/placebem). ¹		
Pacienti (%)	INCIVO® T12/PR* n = 1346	Kontrolní léčba placebo/PR48 n = 764
Anemie (všechny stupně, SSC)	32,1	14,8
Hemoglobin < 10 g/dl	34	8
Hemoglobin < 8,5 g/dl	14	2
Přerušení pro anemii (SSC)		
Jen INCIVO®/placebo	1,9	0,9
Všechny léky	0,5	0,5
Snížení dávky ribavirinu	21,6	9,4
Transfuze	2,5	0,7

PR: peginterferon alfa-2a a ribavirin; SSC: speciální vyhledávaná kategorie.

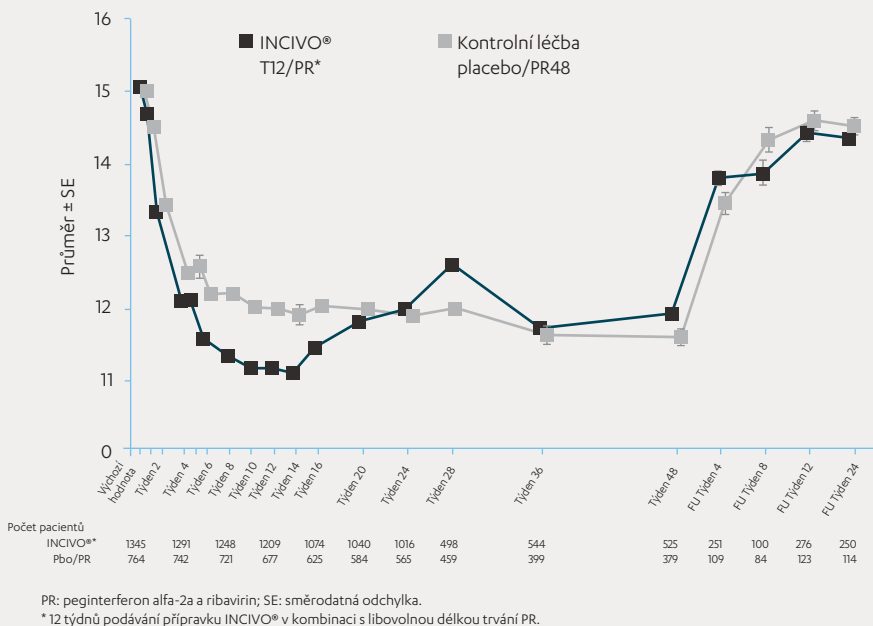
* 12 týdnů podávání přípravku INCIVO® v kombinaci s libovolnou délkou trvání PR.

Transfuze byla za celé sledované období podána v 4,6 % případů u pacientů léčených kombinované terapií přípravkem INCIVO® a v 1,6 % případů u pacientů léčených samotným peginterferonem alfa a ribavirinem. Obecně nebylo použito látek stimulujících erytropoezu (ESA) povoleno a byly použity pouze u 1 % pacientů zapojených do studií fáze II a III.¹

K poklesu hladiny hemoglobinu dochází během prvních 4 týdnů léčby, přičemž nejnižší jsou ke konci podávání přípravku INCIVO®. Hodnoty hemoglobinu se postupně zlepšují po ukončení podávání léku INCIVO®.¹

- Ve studiích fáze III u dříve neléčených pacientů neměla přítomnost anemie žádný vliv na míru SVR při terapii lékem INCIVO®. Míra SVR byla srovnatelná i mezi pacienty, u nichž byla anemie zvládnuta snížením dávky ribavirinu nebo bez něj.¹²

Změny hladiny hemoglobinu v placebem kontrolovaných studiích fáze II/III s přípravkem INCIVO®.²



POKYNY PRO ZVLÁDNUTÍ ANEMIE¹

- Hladina hemoglobinu by měla být sledována v pravidelných intervalech před kombinované terapií přípravkem INCIVO® i během ní: sledování hladiny hemoglobinu se doporučuje ve 2., 4., 8. a 12. týdnu, a pokud je to klinicky vhodné, i později.
- Před zahájením kombinované terapie u dospělých se doporučují počáteční hodnoty hemoglobinu ≥ 12 g/dl (ženy) a ≥ 13 g/dl (muži).
- Redukce dávky ribavirinu je preferovanou strategií zvládnutí anemie, vyvolané léčbou. Pro více informací o snižování či přerušení dávky ribavirinu prosím čtěte Souhrn údajů o přípravku pro léčivo ribavirin.
- Jestliže byla léčba ribavirinem ukončena kvůli anemii, podávání přípravku INCIVO® musí být také trvale ukončeno. Pokud bylo kvůli anemii ukončeno podávání přípravku INCIVO®, v léčbě peginterferonem alfa a ribavirinem je možné i nadále pokračovat.
- Dávka přípravku INCIVO® nesmí být snížena.
- Přípravek INCIVO® nesmí být znovu podáván, pokud byl vysazen kvůli anemii.

ANOREKTÁLNÍ ZNÁMKY A PŘÍZNAKY

- V průběhu fáze terapie přípravkem INCIVO®/placebem v placebem kontrolovaných studiích fáze II a III byly anorektální nežádoucí účinky hlášeny u 26,2 % pacientů, kterým byl podáván přípravek INCIVO®, ve srovnání s 5,4 % pacientů léčených samotným peginterferonem alfa a ribavirinem.²

Výskyt nejčastěji hlášených výrazů v rámci speciálně vyhledávané kategorie anorektálních nežádoucích účinků ve smíšených, placebem kontrolovaných studiích fáze II/III během fáze terapie přípravkem INCIVO®/placebem.²

Pacienti (%)	INCIVO® T12/PR* n = 1 346	Kontrolní léčba placebo/PR48 n = 764
Hemoroidy	12,2	2,6
Anorektální diskomfort	7,9	2,1
Anální pruritus	6,2	0,9

PR: peginterferon alfa-2a a ribavirin.

* 12 týdnů podávání přípravku INCIVO® v kombinaci s libovolnou délkou trvání PR.

Další preferované výrazy v rámci speciálně vyhledávané kategorie anorektálních nežádoucích účinků byly hlášeny u < 5,0 % pacientů ve skupině T12/PR.

- V klinických studiích většina z těchto účinků (např. hemoroidy, anorektální diskomfort, anální pruritus a pocit pálení konečníku) byly mírné až středně závažné.
Velmi málo těchto událostí vedlo k přerušení léčby a stav se upravil po ukončení podávání přípravku INCIVO®.¹
- Nástup byl nejčastější v prvních dvou týdnech léčby.²

LÉČEBNÉ POSTUPY, KTERÉ MOHOU POMOCI ZVLÁDNOUT PŘÍZNAKY

- Ke zvládnutí anorektálních vedlejších účinků lze zvážit standardní symptomatickou péči, včetně krátkodobého použití kombinovaných přípravků na hemoroidy, lokálních kortikosteroidů, topických lokálních anestetik a antihistaminik, a to v závislosti na povaze nežádoucích účinků.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena naší společnosti prostřednictvím emailu: farmakovigilance@nj.its.com.

Literatura: 1. INCIVO® SPC. 2. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee. Telaprevir Briefing Document April 28, 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252562.pdf> 3. Hettiaratchy S, et al. Br Med J 2004;329:101–103. 4. Roujeau JC, et al. Dermatol Sinica 2009; 27:203–209. 5. Walsh SA, et al. Clin Exp Dermatol 2011;36:6–11. 6. Jeung Y-J, et al. Allergy Asthma Immunol Res 2010;2:123–126. 7. French LE, et al. Allergol Int 2006;55:9–16. 8. Roujeau JC. Toxicology 2005;209:123–129. 9. Revuz J, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Life-threatening dermatoses and emergencies in dermatology. 2009, Springer. 10. Wolf R, et al. Clinics in Dermatology 2005;23:171–181. 11. Mockenhaupt M, et al. J Investig Dermatol 2008;128: 35–44. 12. Sulkowski MS, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1):S195.

