

OBCENÉ POKYNY PRO ZVLÁDÁNÍ VYRÁŽKY

Pacienti by měli být dostatečně informováni o riziku vzniku závažné vyrážky a poučeni o tom, aby kontaktovali svého ošetřujícího lékaře okamžitě a bez prodlení, pokud se u nich vyrážka v průběhu léčby objeví, či se ta stávající zhorší.

- 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 (kožní emulze): kortikosteroidní krém na špičce prstu odpovídá dávce 0,5 g, která je dostatečná/postačující na léčbu plochy v rozsahu 2 dlaní.

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

Postačuje na léčbu plochy v rozsahu 2 dlaní (B)



- Souběžné používání přípravku INCIVO® a systémových kortikosteroidů může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku INCIVO®. Proto je nutné tuto kombinaci používat s opatrností nebo uvažovat o jiné alternativě.

- Zvažte podání lokálních anebo systémových antihistaminik (pozor, souběžné podávání astemizolu a terfenadinu je s přípravkem INCIVO® kontraindikované)

- Pravidelně monitorujte pacienta až do úplného odeznění vyrážky.

KOŽNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY TELAPREVIRU

V placebem kontrolovaných studiích fáze II a III se v průběhu 12týdenní kombinované léčby přípravkem INCIVO® vyrážka vyskytla u 55 % pacientů vs. u 33 % pacientů, kteří dostávali placebo s peginterferonem alfa a ribavirinem. Více jak 90 % případů vyrážky představovala mírně anebo středně závažná forma, typicky svědivá, ekzémového charakteru, postihující méně než 30 % povrchu těla. Polovina případů vyrážky se začala rozvíjet v průběhu prvních 4 týdnů léčby, nicméně vyrážka sa může vyskytnout kdykoliv v průběhu kombinované léčby přípravkem INCIVO®.

Při mírné a středně závažné formě vyrážky není nutné kombinovanou léčbu přípravkem INCIVO® přerušovat, je ale nutné pacienty monitorovat s ohledem na případnou progresi vyrážky do závažné formy. K této progresi dochází v méně jak v 10 % případů.

Závažná forma vyrážky (primárně ekzémového charakteru, svědivá a postihující více jak 50 % povrchu těla) byla hlášena u 4,8 % pacientů léčených přípravkem INCIVO® vs. u 0,4 % pacientů, kteří byli léčeni pouze peginterferonem alfa a ribavirinem.

Zlepšení vyrážky se dostaví po ukončení léčby přípravkem INCIVO®. Vyrážka však může odeznít až po několika týdnech.

V placebem kontrolovaných studiích fáze II a III bylo u 0,4 % pacientů vysloveno podezření na syndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). V klinickém programu s přípravkem INCIVO® se rovněž vyskytl Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), to u méně jak 0,1 % pacientů. Všechny tyto reakce vymizely po ukončení léčby.

Po ukončení léčby přípravkem INCIVO® se nesmí s léčbou opět začít.

KDY VYSLOVIT PODEZŘENÍ NA SYNDROM DRESS, STEVENS-JOHNSONŮV SYNDROM ČI SYNDROM TOXICKÉ EPIDERMÁLNÍ NEKROLÝZY?

Varovné signály pro syndrom DRESS
první příznaky 6 - 10 týdnů po prvním podání léčiva
rychlá progresie exantému
přetrvávající horečka (více než 38,5 °C)
otok tváří
Pokud se objeví jakýkoliv z varovných signálů syndromu DRESS, má se u pacienta pátrat po následujících příznacích:
zvětšení lymfatických uzlin (minimálně na 2 místech)
eozinofilie ($\geq 700/\mu\text{l}$ anebo $\geq 10\%$)
přítomnost atypických lymfocytů
postižení vnitřních orgánů: a. játra: ALT, ALP více jak 2x vyšší hodnoty nad horní referenční mez b. ledviny: vzestup kreatininu $\geq 150\%$ bazální hodnoty

Varovné signály pro Stevens-Johnsonův syndrom/toxickou epidermální nekrolýzu

rychle progredující exantém
bolestivost kůže
postižení sliznic na ≥ 2 místech
puchýře či odlupování epidermis
atypické/typické terčovité léze

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

Okamžitě a natrvalo ukončit léčbu všemi léčivými kombinacemi.
Hospitalizovat pacienta.
Konzultovat dermatologa.

Zkrácená informace o léčivém přípravku INCIVO® **Název:** INCIVO® 375 mg potahované tablety **Účinná látka:** telaprevirum **Indikace:** INCIVO® v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem je určeno k léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 u dospělých pacientů s kompenzovanou poruchou jater (včetně cirhózy): - kteří dosud nebyli léčeni; - kteří byli dříve léčeni interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem, včetně relabujících pacientů, kteří na léčbu odpovídali částečně a těch, kteří na léčbu neodpovídali. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem INCIVO® musí být zahájena a monitorována lékařem, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy C. **Dávkování:** Užívá se 750 mg přípravku INCIVO® (dvě 375mg potahované tablety) perorálně každých 8 hodin spolu s jídlem (celková denní dávka je 6 tablet (2 250 mg)). Užívání přípravku INCIVO® bez jídla nebo bez ohledu na interval dávkování může vést ke snížení koncentrací telapreviru v plazmě, což může snížit jeho terapeutický účinek. INCIVO® je nutno podávat společně s ribavirinem a buď peginterferonem alfa-2a nebo 2b. Pro zvláštní pokyny týkající se dávkování peginterferonu alfa a ribavirinu je nutno nahlédnout do SPC těchto léčivých přípravků. Doba trvání léčby u dosud neléčených pacientů a pacientů relabujících po předchozí léčbě: Léčba přípravkem INCIVO® musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána 12 týdnů. Pacienti s nedetekovatelnou kyselinou ribonukleovou viru hepatitidy C (HCV RNA) v týdnech 4 a 12 dostávají dalších 12 týdnů samotný peginterferon alfa a ribavirin, takže celková doba léčby je 24 týdnů. Pacienti s detekovatelnou HCV RNA buď v týdnu 4 nebo 12 dostávají dalších 36 týdnů samotný peginterferon alfa a ribavirin, takže celková doba léčby je 48 týdnů. Všichni pacienti s cirhózou bez ohledu na detekovatelnost HCV RNA v týdnech 4 a 12 dostávají dalších 36 týdnů samotný peginterferon alfa a ribavirin, takže celková doporučená doba léčby je 48 týdnů. Doba trvání léčby u dříve léčených dospělých pacientů s částečnou nebo žádnou předchozí odpovědí: Léčba přípravkem INCIVO® musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána 12 týdnů, poté následuje podávání samotného peginterferonu alfa a ribavirinu (bez přípravku INCIVO®) tak, aby celková doba léčby byla 48 týdnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Současné podávání s léčivými látkami, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a jejichž zvýšené hladiny v plazmě jsou spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími nežádoucími účinky. K těmto léčivým látkám patří alfuzosin, amiodaron, bepridil, chinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, námelové alkaloidy (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methyleergometrin), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil nebo tadalafil (pouze jsou-li užity k léčbě plicní arteriální hypertenze) a perorálně podávané midazolam nebo triazolam. Současné podávání s antiarytmiky třídy Ia nebo III s výjimkou intravenózního lidokainu. Současné podávání přípravku INCIVO® s léčivými látkami, které silně indukují CYP3A4, např. rifampicinem, třezalkou tečkovanou (Hypericum perforatum), karbamazepinem, fenytoinem a fenobarbitalem, může vést k nižší expozici a ztrátě účinnosti přípravku INCIVO®. Vzhledem k tomu, že se INCIVO® užívá v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, sledujte pro jejich kontraindikace příslušné souhrny údajů o přípravku. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: **Závažná vyrážka** - U kombinované léčby s přípravkem INCIVO® byla hlášena závažná vyrážka u 4,8 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO®, oproti 0,4 % pacientů, kteří dostávali peginterferon alfa a ribavirin. 0,4 % pacientů mělo podezření na lékovou vyrážku spojenou s eosinofií a systémovými příznaky (DRESS). Stevens-Johnsonův syndrom méně než 0,1 % pacientů. Všechny tyto reakce vymizely po ukončení léčby. DRESS se jeví jako vyrážka s eosinofií spojená s jedním z následujících příznaků: horečka, lymfadenopatie, otok obličeje a příznaky na interních orgánech (jaterní, ledvinové, plicní). Může se objevit kdykoli po začátku léčby, ačkoli většina případů se objevila mezi šesti a deseti týdny od začátku léčby přípravkem INCIVO®. Předepisující lékař se musí ujistit, že pacienti jsou úplně informováni o riziku závažné vyrážky a nutnosti konzultovat se svým lékařem okamžitě, jakmile se objeví nová vyrážka nebo se existující vyrážka zhorší. Všechny vyrážky je nutno monitorovat na progresi, dokud vyrážka nevymizí. Vymizení vyrážky může trvat několik týdnů. Anémie – Hodnoty hemoglobinu < 10 g/dl (6,2 mmol/l) byly pozorovány u 34 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO®. Hodnoty hemoglobinu < 8,5 g/dl (5,3 mmol/l) byly pozorovány u 8 % pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s přípravkem INCIVO®. Před léčbou a během kombinované léčby s přípravkem INCIVO® je nutno v pravidelných intervalech monitorovat hemoglobin. **Interakce:** Telaprevir je metabolizován v játrech CYP3A a je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Na metabolismu se mohou podílet i další enzymy. Současné podání přípravku INCIVO® spolu s léčivými přípravky, které indukují CYP3A a/nebo P-gp, může snížit koncentrace telapreviru v plazmě. Současné podání přípravku INCIVO® spolu s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A a/nebo P-gp, může zvyšovat koncentrace telapreviru v plazmě. Podání přípravku INCIVO® může zvyšovat systémovou expozici léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A nebo P-gp, což může zesílit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku INCIVO® těhotným ženám nejsou k dispozici. Podávání přípravku INCIVO® se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Kvůli kombinované léčbě s peginterferonem alfa a ribavirinem musejí pacientky ve fertilním věku a jejich partneri a také pacienti - muži a jejich partnerky během léčby přípravkem INCIVO® užívat 2 účinné antikoncepční metody. Po ukončení léčby přípravkem INCIVO® je nutno pro antikoncepční doporučení sledovat souhrn údajů o přípravku pro ribavirin. Kojení: Vzhledem k potenciálu možnosti nežádoucích účinků u kojenců dětí kvůli kombinované léčbě přípravkem INCIVO® s peginterferonem alfa a ribavirinem musí být kojení ukončeno před zahájením léčby. Fertilita: Ve studiích na potkaních neměl telaprevir vliv na plodnost nebo reprodukční schopnost. Vzhledem k tomu, že přípravek INCIVO® je nutno užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, jsou pro kombinovanou léčbu aplikovatelné kontraindikace a upozornění pro tyto léčivé přípravky. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** INCIVO® nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Shrnutí bezpečnostního profilu - INCIVO® je nutno podávat s peginterferonem alfa a ribavirinem. S nimi spojené nežádoucí účinky jsou uvedeny v jejich souhrnech údajů o přípravku. Četnost nežádoucích účinků alespoň střední intenzity (\geq stupeň 2) byla vyšší ve skupině s přípravkem INCIVO® než ve skupině s placebem. Během fáze léčby s přípravkem INCIVO®/placebem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky stupně závažnosti alespoň 2 ve skupině s přípravkem INCIVO® (s incidencí $\geq 5,0\%$) anemie, vyrážka, pruritus, nauzea a průjem. Během fáze léčby s přípravkem INCIVO®/placebem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky stupně alespoň 3 ve skupině s přípravkem INCIVO® (s incidencí $\geq 1,0\%$) anemie, vyrážka, trombocytopenie, lymfopenie, pruritus a nauzea. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původní lahvičce. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Druh obalu a obsah balení: Lahvička z polyethylenu obsahující 42 potahovaných tablet. Přípravek INCIVO® je dostupný v baleních obsahujících 1 lahvičku (celkem 42 potahovaných tablet) nebo 4 lahvičky (celkem 168 tablet). Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **Doba použitelnosti:** 2 roky **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie **Registrační číslo:** EU/1/11/720/001 balení se 4 lahvičkami, EU/1/11/720/002 balení s 1 lahvičkou **Datum revize textu:** 03/2012 Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznámte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC), která je dostupná na vyzvání. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5, Tel: +420 227 012 254, fax: +420 227 012 328; www.janssen-cilag.cz Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny také na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johansen-Johnson**

POSTUP PŘI ŘEŠENÍ DERMATOLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ PACIENTŮ LÉČENÝCH PŘÍPRAVKEM INCIVO®

V KOMBINACI S PEGINTERFERONEM ALFA A RIBAVIRINEM

Zkrácenou informaci o léčivém přípravku INCIVO® najdete na poslední straně této publikace.

Stupně závažnosti vyrážky a jejich léčba

Závažnost	Mírná forma vyrážky	Středně závažná forma vyrážky	Závažná forma vyrážky
Popis	<ul style="list-style-type: none"> Lokalizovaná kožní vyrážka a/nebo vyrážka s limitovanou distribucí (několik izolovaných míst na těle) 	<ul style="list-style-type: none"> Difúzní vyrážka postihující ≤ 50 % povrchu těla 	<p>Vyrážka na > 50 % povrchu těla nebo spojená se/s:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažnými systémovými projevy ulceracemi mukózních membrán terčovými lézemi odlučováním epidermis
Doporučený okamžitý postup	<ul style="list-style-type: none"> Monitorujte případnou progresi anebo systémové projevy, až do úplného odeznění vyrážky 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorujte případnou progresi anebo systémové projevy, až do úplného odeznění vyrážky Zvažte konzultaci dermatologa U středně závažné vyrážky, která progreduje, je nutno zvážit trvalé vysazení přípravku INCIVO®. Nezlepší-li se vyrážka během 7 dnů po vysazení přípravku INCIVO®, je nutno přerušit podávání ribavirinu. Přerušit podávání ribavirinu může být nutné dříve, pokud se vyrážka i přes vysazení telapreviru zhoršuje. Podávání peginterferonu alfa může pokračovat, pokud není vysazení indikováno léčebně. 	<ul style="list-style-type: none"> Okamžitě a natrvalo ukončete léčbu přípravkem INCIVO® Konzultujte dermatologa Monitorujte případnou progresi anebo systémové projevy, až do úplného odeznění vyrážky V léčbě peginterferonem alfa a ribavirinem se může pokračovat. Pokud nedojde ke zlepšení stavu ani po 7 dnech od ukončení léčby přípravkem INCIVO®, zvažte postupné anebo souběžné přerušit anebo ukončení léčby ribavirinem a/nebo peginterferonem alfa
Návrh frekvence následného sledování	<ul style="list-style-type: none"> 2 a 4 dny po objevení se příznaků 		<ul style="list-style-type: none"> 1., 3. a 7. den po objevení se příznaků

Mírná forma vyrážky



Středně závažná forma vyrážky



Závažná forma vyrážky



Pro úplnou informaci čtěte, prosím, poslední verzi Souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro INCIVO®.

Závažné kožní nežádoucí účinky

Popis	<ul style="list-style-type: none"> Generalizované bulózní erupce Poléková vyrážka s eosinofilii a systémovými příznaky/projevy (syndrom DRESS) Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)/Toxická epidermální nekrolýza (TEN) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Erythéma multiforme (EM)
Doporučený okamžitý postup	<p>Při diagnóze či pouhém podezření:</p> <ul style="list-style-type: none"> Okamžitě a trvale ukončení kombinované léčby přípravkem INCIVO® a peginterferonem alfa a ribavirinem Konzultace dermatologa
Návrh frekvence následného sledování	<p>Při diagnóze či pouhém podezření:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizace pacienta Pravidelná monitorace stavu pacienta až do úplného odeznění příznaků

JAK JEDNODUŠE SPOČÍTAT POVRCH TĚLA?

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

Část těla dospělého člověka	Odpovídající povrch těla
Perineum	1 %
Horní končetina	9 %
Hlava (přední i zadní strana)	9 %
Dolní končetina	18 %
Hrudník a břicho	18 %
Záda	18 %

