

























































asendustele võrreldes genotüübiga 1a. Telapreviiriga ravitud patsientide seas esines raviaegset viroloogilist ebaõnnestumist sagedamini nendel patsientidel, kellel oli genotüüp 1a, võrreldes genotüübiga 1b, ning palju sagedamini eelnevalt ravile mitte allunudel võrreldes teiste populatsioonidega (eelnevalt ravi mitte saanud, eelnev retsidiiv, eelnev osaline ravivastus; vt lõik 5.1, Kliiniline efektiivsus, Efektiivsus eelnevalt ravi saanud täiskasvanutel).

Uuringus HPC3008 täheldatud resistentsuse profiil HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel oli samasugune nagu resistentsuse profiil HCV monoinfitseeritud patsientidel.

Uuringus HPC3006 täheldatud resistentsuse profiil varem ravimata ja varem ravi saanud HCV-1 infektsiooniga maksatransplantaadi retsipientidel, kes olid stabiilsel immunosuppressantravil kas takroliimuse või tsüklosporiin A-ga, oli samasugune nagu resistentsuse profiil HCV-infektsiooniga ilma maksatransplantaadita patsientidel.

Jätkuanalüüs INCIVO-ravi saanud patsientidel, kes ei olnud saavutanud SVR, näitas, et metsikut tüüpi viiruse populatsioon suurenes ja telapreviir-resistentsete variantide populatsioon muutus aja jooksul allpool määramispiiri olevaks pärast telapreviir-ravi lõppu. 3. faasi uuringutes 108, 111 ja C216 osalenud 255 varem ravi mitte saanud ja varem ravitud patsiendist, kellel tekkis ravijooksul telapreviir-resistentsete variantide, 152 (60%) patsiendil ei tuvastatud enam resistentseid variante populatsiooni järjestamisel (keskmine jälgimisperiod 10 kuud). 255-l patsiendil tuvastatud 393-st resistentsest variantist ei tuvastatud enam 68% NS3-36, 84% NS3-54, 59% NS3-155, 86% NS3-156 ja 52% NS3-36M+NS3-155K variantidest.

Jälgimisuuringus 98-l varem ravi mitte saanud ja varem ravile mitte allunud patsiendil, keda raviti INCIVO raviskeemiga teise või kolmanda faasi uuringus ja kes ei olnud saavutanud SVR, ei tuvastatud enam telapreviir-resistentseid variante 85% (23/28) patsientidest (keskmine jälgimisperiod 27,5 kuud). Klooniiniline järjestusanalüüs patsientide alarühmas, kellel oli populatsiooni järjestamise järgi metsikut tüüpi HCV, ( $n = 20$ ), näitas resistentsete variantide esinemissageduse võrdlemisel enne telapreviir-ravi ja jälgimisperiodil, et HCV variantide populatsioonid olid kõigil patsientidel taastunud ravieelsele tasemele. Telapreviir-resistentsete variantide määramatuks muutumise keskmine aeg populatsiooni järjestamisel oli pikem NS3-36 (6 kuud), NS3-155 (9 kuud) ja NS3-36M+NS3-155K (12 kuud) variantide puhul, mida peamiselt täheldati patsientidel, kellel esines genotüüp 1a, võrreldes variantidega NS3-54 (2 kuud) ja NS3-156 (3 kuud), mida täheldati peamiselt patsientidel, kellel esines genotüüp 1b.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

INCIVO ohutust ja efektiivsust kroonilise hepatiit C 1. genotüübiga patsientidel hinnati neljas kolmanda faasi uuringus. 3. eelnevalt ravi mitte saanud patsiendil ja 1 varem ravitud patsiendil (retsidiiv, osaline ravivastus, ravivastuse puudumine). Nendes uuringutes (108, 111 ja C216) osalenud patsientidel oli kroonilise maksahaigus, määratav HCV RNA ja maksa histopatoloogia vastavuses kroonilise hepatiit C-ga. Kui ei olnud teisiti näidustatud, manustati INCIVO't annustes 750 mg iga 2 tunni järel; alfa-2a-peginterferooni annus oli 180 µg nädalas ja ribaviriini annus oli 1 000 mg ööpäevas (patsientide kehakaal < 75 kg) või 1 200 mg ööpäevas (patsientide kehakaal ≥ 75 kg). Plasma HCV RNA väärtusi määrati COBAS® TaqMan® HCV testi (versioon 2.0) abil, mis on mõeldud kasutamiseks koos High Pure System'iga. Nimetatud analüüsil oli madalaimaks määratavaks piirväärtuseks 25 IU/ml.

Kolmanda faasi uuringute 108, 111 ja C216 tulemuste kirjelduses defineeriti püsiv ravivastus, mida loetakse viroloogiliseks paranemiseks, HCV RNA analüüsi alusel 72. uuringunädala visiidiil, kasutades viimast määramist. Juhul kui 72. nädala lahtris puudusid andmed, kasutati edaspidisel jälgimisel viimast HCV RNA analüüsi tulemust nädalal 12. Lisaks kasutati püsiva ravivastuse määramisel kvantitatiivset piirmäära 25 IU/ml.

III faasi uuringute C211, HPC3008 ja HPC3006 tulemuste kirjelduses defineeriti püsiv ravivastus, mida loetakse viroloogiliseks paranemiseks, HCV RNA analüüsi alusel allpool kvantitatiivset

piirmäär (25 IU/ml), kasutades viimast mõõtmist visiidilahtris, mis vastas 12 nädalale pärast plaanilise ravi lõppu.

### Efektiivsus eelnevalt ravi mitte saanud täiskasvanutel

#### Uuring C211

Uuring C211 oli avatud randomiseeritud III faasi uuring, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel, kes jagati juhuvaliku alusel ühte kahest ravirühmast: INCIVO 750 mg iga 8 h järel [T12(q8h)/PR] või INCIVO 1125 mg kaks korda ööpäevas [T12(b.i.d.)/PR] kombineeritult alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga. Peamiseks eesmärgiks oli tõestada T12(b.i.d.)/PR mittehalvemus võrreldes T12(q8h)/PR'ga. Kõik patsiendid said 12 nädala jooksul raviks INCIVO't kombineeritult alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga. Nädalal 12 lõpetati INCIVO annustamine ja patsiendid jätkasid ravi alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga. Ravi kogukestus määrati vastavalt patsiendi individuaalsele ravieelsele viirusvastusele. Kui patsient saavutas määramatu HCV RNA taseme (sihtväärtus määramatu) 4. nädalal, oli ravi kestus kokku 24 nädalat. Vastasel korral kestis ravi kokku 48 nädalat.

740 uuritava patsiendi vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemikus 18 kuni 70); 60% patsientidest olid meessoost; 21% kehamassiindeks oli vähemalt 30 kg/m<sup>2</sup>; 5% olid mustanahalised; 2% kuulusid aasia rassi; 85% uuritavatest oli ravieelne HCV RNA tase  $\geq$  800 000 IU/ml; 15%-l oli mild fibroos; 14%-l oli tsirroos; 57%-l oli HCV genotüüp 1a ja 43%-l oli HCV genotüüp 1b.

SVR12 määrad olid järgmised: T12(b.i.d.)/PR rühmas 74% (274/369) ja T12(q8h)/PR rühmas 73% (270/371), kusjuures 95% erinevuse usaldusintervallid olid -4,9%; 12,1%. 95% usaldusintervalli alumine väärtus (-4,9%) oli suurem kui eelnevalt määratud mittehalvemuse piirväärtus -11%, seega leidis tõestust T12(b.i.d.)/PR mittehalvemus võrreldes T12(q8h)/PR rühmaga. Tabelis 5 on esitatud ravivastuse määrad rühmades T12(b.i.d.)/PR ja T12(q8h)/PR.

<b>Tabel 5: Ravivastuse määrad: Uuring C211</b>		
<b>Ravitulemus</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	74% (274/369)	73% (270/371)
Allpool määramispiiri olev HCV RNA (sihtväärtus määramatu) nädalal 4 <sup>a</sup>	69% (256/369)	67% (250/371)
Allpool määramispiiri olev HCV RNA (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 ja 12	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR allpool määramispiiri oleva HCV RNA'ga (sihtväärtus määramatu) patsientidel nädalatel 4 ja 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR patsientidel, kellel ei saavutatud allpool määramispiiri olevat HCV RNA'd (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 ja 12	45% (56/125)	45% (61/137)
<b>Ilma SVR12 patsiendid</b>	26% (95/369)	27% (101/371)
Viroloogiline ebaõnnestumine ravi ajal <sup>b</sup>	10% (38/369)	10% (36/371)
Retsidiiv <sup>c</sup>	8% (23/300)	6% (19/293)
Muud <sup>d</sup>	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 või 48 nädala jooksul; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg iga 8 tunni järel 12 nädala jooksul koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 või 48 nädala jooksul

<sup>a</sup> Patsiendid plaanitud ravi kogukestusega 24 nädalat.

<sup>b</sup> Viroloogiline ebaõnnestumine ravi ajal hõlmab patsiente, kes vastasid protokollis määratud tingimustele ravi katkestamiseks viroloogilise vastuse puudumise tõttu ja/või kellel esines viiruse läbilööki.

<sup>c</sup> Retsidiivina defineeriti HCV RNA tase plaanilise ravi lõpul alla 25 IU/ml ja seejärel SVR viimase jälgimisvisiidi lahtris  $\geq$  25 IU/ml. Retsidiivi määra arvutamisel kasutati nimetajana patsientide arvu, kellel esines ravi lõppemisel ravivastus (HCV RNA < 25 IU/ml).

<sup>d</sup> "Muud" tähistab patsiente, kellel plaanilise ravi lõppemisel esines määratav HCV RNA tase, kuid puudus viiruse läbilööki ning patsiente, kellel plaanilise jälgimise ajal SVR ei hinnatud.

Tabelis 6 on esitatud SVR määrad vastavalt IL28B genotüübile ja ravieelsele maksafibroosi staadiumile.

<b>Tabel 6: SVR määrad patsientide alarühmades: Uuring C211</b>		
<b>Alarühm</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
IL28B genotüüp		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Ravieelne maksafibroos		
Fibroos puudub või on minimaalne	80% (138/172)	79% (140/177)
Portaalfibroos	79% (75/95)	80% (67/85)
Sildfibroos	67% (32/48)	64% (38/59)
Tsirroos	54% (29/54)	42% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 või 48 nädala jooksul;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg iga 8 tunni järel 12 nädala jooksul koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 või 48 nädala jooksul

#### *Uuring 108 (ADVANCE)*

Uuring 108 oli randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga kolmanda faasi uuring, mis viidi läbi eelnevalt ravi mitte saanud patsientidel. INCIVO't manustati esimesel 8 ravinädalal (T8/PR raviskeem) või esimesel 12 ravinädalal (T12/PR raviskeem) kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga kas 24 või 48 nädala jooksul. Patsiendid, kellel oli nädalatel 4 ja 12 HCV RNA allpool määramispiiri (sihtväärtus määramatu), said 24 nädalat ravi alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga ning patsiendid, kellel oli nädalatel 4 ja 12 HCV RNA allpool määramispiiri (sihtväärtus määramatu), said 48 nädalat ravi alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga. Kontrollrühma raviskeemis (Pbo/PR) oli fikseeritud ravi kestuseks 48 nädalat, mis hõlmas telapreviirile vastavat platseebot esimesel 12 nädalal ja alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini ravi 48 nädala jooksul.

1 088 värvatud patsiendi keskmine vanus oli 49 aastat (vahemikus 18 kuni 69); 58% patsientidest oli meessoost; 23%-l oli kehamassi indeks  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 9% olid mustanahalised; 11% olid hispaania või ladina-ameerika päritolu; 77%-l oli ravieelne HCV RNA tase  $\geq 800\ 000$  IU/ml; 15%-l oli sildfibroos; 6%-l oli tsirroos; 59%-l oli HCV genotüüp 1a ja 40%-l oli HCV genotüüp 1b.

SVR määr T8/PR rühmas oli 72% (261/364) ( $P < 0,0001$  võrreldes Pbo/PR48 rühmaga). Tabelis 7 on näidatud ravivastuse määrad soovitatavas T12/PR ja Pbo/PR48 rühmas.

<b>Tabel 7: Ravivastuse määrad: Uuring 108</b>		
<b>Ravitulemus</b>	<b>T12/PR N = 363 n/N (%)</b>	<b>Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)</b>
<b>SVR<sup>a</sup></b>	79% (285/363) (74%, 83%) <sup>b</sup>	46% (166/361) (41%, 51%) <sup>b</sup>
<b>Allpool määramispiiri olev HCV RNA tase (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 ja 12 (eRVR)</b>	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR määr eRVR patsientidel	92% (195/212)	93% (27/29)
<b>Mitte-eRVR</b>	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR määr mitte-eRVR patsientidel	60% (90/151)	42% (139/332)
<b>HCV RNA tase &lt; 25 IU/ml ravi lõpus</b>	82% (299/363)	62% (225/361)

<b>Retsidiiv</b>	4% (13/299)	26% (58/225)
------------------	-------------	--------------

T12/PR: INCIVO 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 või 48 nädalat;

Pbo/PR: platseebo 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 48 nädalat

<sup>a</sup>  $P < 0,0001$ ; T12/PR võrreldes Pbo/PR48. SVR määrade erinevus (95% usaldusintervall) T12/PR ja Pbo/PR rühmade vahel oli 33 (26, 39).

<sup>b</sup> 95% usaldusintervall

SVR määrad olid suuremad (absoluutse erinevusega vähemalt 22%) T12/PR rühmas, võrreldes Pbo/PR48 rühmaga, läbivalt kõigis alarühmades vastavalt soole, vanusele, rassile, rahvusele, kehamassi indeksile, HCV genotüübi alatüübile, ravieelsele HCV RNA väärtusele ( $< 800\,000$ ,  $\geq 800\,000$  IU/ml) ja maksafibroosi ulatusele. Tabelis 8 on näidatud SVR määrad vastavalt patsientide alarühmadele.

Alarühm	T12/PR	Pbo/PR
Mehed	78% (166/214)	46% (97/211)
45 kuni $\leq$ 65 aasta vanused	73% (157/214)	39% (85/216)
Mustanahalised	62% (16/26)	29% (8/28)
Hispaania ja ladina-ameerika päritolu	77% (27/35)	35% (15/38)
KMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	73% (56/77)	44% (38/87)
Ravieelne HCV RNA $\geq 800\,000$ IU/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV genotüüp 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotüüp 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Ravieelne maksafibroos		
Fibroos puudub, minimaalne fibroos või portaalfibroos	82% (237/290)	49% (140/288)
Sildfibroos	63% (33/52)	35% (18/52)
Tsirroos	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 või 48 nädalat;

Pbo/PR: platseebo 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 48 nädalat

#### Uuring 111 (ILLUMINATE)

Uuring 111 oli kolmanda faasi randomiseeritud avatud uuring, mis viidi läbi eelnevalt ravi mitte saanud patsientidel. Uuring oli disainitud SVR määrade võrdlemiseks nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri oleva HCV RNA-ga (sihtväärtus määramatu) patsientidel, kes said 12 nädalat ravi INCIVO'ga kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga, viimane ravi kestis kas 24 nädalat (T12/PR24 raviskeem) või 48 nädalat (T12/PR48 raviskeem). Nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri oleva HCV RNA-ga (sihtväärtus määramatu) uuritavad randomiseeriti nädalal 20 saama kas 24 või 48 nädalat ravi alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga. Peamiselt hinnati samaväärsust, kasutades nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri oleva HCV RNA-ga (sihtväärtus määramatu) patsientide 24-nädalase ja 48-nädalase raviskeemi võrdlemisel marginaali -10,5%.

540 värvatud patsiendi keskmine vanus oli 51 aastat (vahemikus 19 kuni 70); 60% patsientidest olid meessoost; 32%-l oli kehamassi indeks  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 14% olid mustanahalised; 10% olid hispaania või ladina-ameerika päritolu; 82%-l oli ravieelne HCV RNA tase  $> 800\,000$  IU/ml; 16%-l oli sildfibroos; 11%-l oli tsirroos; 72%-l oli HCV genotüüp 1a ja 27%-l oli HCV genotüüp 1b.

Kokku 352 (65%) patsiendil oli HCV RNA allpool määramispiiri (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 ja 12. Tabelis 9 on näidatud ravivastuse määrad. Nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri oleva HCV RNA-ga (sihtväärtus määramatu) patsientidele ei toonud mingit täiendavat kasu alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini ravi pikendamise 48 nädalani (SVR määrade erinevus 2%; 95% usaldusintervall: -4%, 8%).

<b>Tabel 9: Ravivastuse määrad: uuring 111</b>			
<b>Ravitulemus</b>	<b>Nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri oleva HCV RNA-ga (sihtväärtus määramatu) patsiendid</b>		<b>T12/PR Kõik patsiendid<sup>a</sup> N = 540</b>
	<b>T12/PR24 N = 162</b>	<b>T12/PR48 N = 160</b>	
<b>SVR</b>	92% (149/162) (87%, 96%) <sup>b</sup>	90% (144/160) (84%, 94%) <sup>b</sup>	74% (398/540) (70%, 77%) <sup>b</sup>
<b>HCV RNA tase &lt; 25 IU/ml ravi lõpus</b>	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
<b>Retsidiiv</b>	6% (10/159) <sup>c</sup>	1% (2/149) <sup>c</sup>	4% (19/424) <sup>c</sup>

T12/PR24: INCIVO 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 nädalat;

T12/PR48: INCIVO 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 48 nädalat

<sup>a</sup> „Kõik patsiendid“ hõlmab 322 patsienti, kellel esines nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri olev HCV RNA (sihtväärtus määramatu) ja 218 ülejäänud selles uuringus ravi saanud patsienti (118-l ei esinenud nädalatel 4 ja 12 määramatu HCV RNA (sihtväärtus määramatu) ja 100 katkestas uuringu enne 20. nädalat, kui toimus ümberjaotamine juhuvaliku alusel).

<sup>b</sup> 95% usaldusintervall

SVR määr oli mustanahalistel patsientidel 62% (45/73). Tabelis 10 on näidatud SVR määrad ravieelse maksafibroosi ulatuse järgi.

<b>Tabel 10: SVR määrad ravieelse maksafibroosi ulatuse järgi: uuring 111</b>			
<b>Alarühm</b>	<b>Nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri oleva HCV RNA-ga (sihtväärtus määramatu) patsiendid</b>		<b>T12/PR Kõik patsiendid<sup>a</sup></b>
	<b>T12/PR24</b>	<b>T12/PR48</b>	
Fibroos puudub, fibroos on minimaalne või portaalfibroos	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Sildfibroos	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Tsirroos	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (33/61)

T12/PR24: INCIVO 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 24 nädalat;

T12/PR48: INCIVO 12 nädalat koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 48 nädalat

<sup>a</sup> „Kõik patsiendid“ hõlmab 322 patsienti, kellel esines nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri olev HCV RNA (sihtväärtus määramatu) ja 218 ülejäänud selles uuringus ravi saanud patsienti (118-l ei esinenud nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri olev HCV RNA (sihtväärtus määramatu) ja 100 katkestas uuringu enne 20. nädalat, kui toimus ümberjaotamine juhuvaliku alusel).

### Efekttiivsus eelnevalt ravi saanud täiskasvanutel

#### Uuring C216 (REALIZE)

Uuring C216 on randomiseeritud topeltpime platseebkontrolliga kolmanda faasi uuring, mis viidi läbi patsientidel, kellel ei olnud saavutatud SVR varasema raviga alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga või alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. Uuringusse värvati eelnevate retsidiividega patsiendid (isikud, kellel oli allpool määramispiiri olev HCV RNA ravi lõpetamisel pegüleeritud interferooni põhise raviskeemiga, kuid 24 nädala jooksul pärast ravi esines määratav HCV RNA) ja patsiendid, kellel puudus eelnevalt ravivastus (uuritavad, kellel ei esinenud vähemalt 12-nädalase ravikuuri jooksul ja lõpus allpool määramispiiri olevat HCV RNA taset). Ravile mitte allunute populatsiooni kuulus kaks alarühma: eelneva osalise ravivastusega uuritavad (HCV RNA vähenemine  $2 \log_{10}$  või rohkem nädalal 12, kuid jäi saavutamata allpool määramispiiri olev HCV RNA ravi lõpus peginterferooni ja ribaviriiniga) ja eelneva ravivastuse puudumisega uuritavad (eelneval ravil peginterferooni ja ribaviriiniga oli HCV RNA vähenemine väiksem kui  $2 \log_{10}$  nädalal 12).

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:2:1 ühte kolmest ravirühmast: üheaegne start (T12/PR48): INCIVO alates päevast 1 kuni nädalani 12; hilinenud start (T12(DS)/PR48): INCIVO nädalast 5 kuni nädalani 16; Pbo/PR48: platseebo kuni nädalani 16. Kõigi raviskeemidega kaasnes 48-nädalase kestusega alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini ravi.

662 hõlmatud patsiendi keskmine vanus oli 51 aastat (vahemikus: 21 kuni 70); 70% patsientidest olid meessoost; 26% kehamassiindeks oli  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 5% olid mustanahalised; 11% olid hispaania või ladina-ameerika päritolu; 89% olid ravigeelsed HCV RNA tasemed  $> 800\,000 \text{ IU/ml}$ ; 22% oli sildfibroos; 26% oli tsirroos; 54% oli HCV genotüüp 1a ja 46% oli HCV genotüüp 1b.

SVR määrad T12(DS)/PR rühmas olid: 88% (124/141) eelneva retsidiiviga uuritavatel, 56% (27/48) eelneva osalise ravivastuse puhul ja 33% (25/75) eelneva ravivastuse puudumise puhul. Tabelis 11 on näidatud ravivastuse määrad soovitatava üheaegse stardi (T12/PR48) ja Pbo/PR48 raviharudes.

Ravitulemus	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
<b>SVR</b>		
Eelnevad retsidiivid <sup>a</sup>	84% (122/145) (77%, 90%) <sup>b</sup>	22% (15/68) (12%, 34%) <sup>b</sup>
Eelnev osaline ravivastus <sup>a</sup>	61% (30/49) (46%, 75%) <sup>b</sup>	15% (4/27) (4%, 34%) <sup>b</sup>
Eelnev ravivastuse puudumine <sup>a</sup>	31% (22/72) (20%, 43%) <sup>b</sup>	5% (2/37) (1%, 18%) <sup>b</sup>
<b>HCV RNA &lt; 25 IU/ml ravi lõpus</b>		
Eelnevad retsidiivid	87% (126/145)	63% (43/68)
Eelnev osaline ravivastus	73% (36/49)	15% (4/27)
Eelnev ravivastuse puudumine	39% (28/72)	11% (4/37)
<b>Retsidiiv</b>		
Eelnevad retsidiivid	3% (4/126)	63% (27/43)
Eelnev osaline ravivastus	17% (6/36)	0% (0/4)
Eelnev ravivastuse puudumine	22% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO 12 nädalat, seejärel platseebo 4 nädalat kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviiriiniga 48 nädalat;

Pbo/PR48: platseebo 16 nädalat kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviiriiniga 48 nädalat

<sup>a</sup>  $P < 0,001$ , T12/PR võrreldes Pbo/PR48-ga. SVR määrade erinevus (95% usaldusintervall) T12/PR ja Pbo/PR rühmade vahel oli 63 (51, 74) eelnevate retsidiivide puhul, 46 (27, 66) eelneva osalise ravivastuse puhul ja 26 (13, 39) eelneva ravivastuse puudumise puhul.

<sup>b</sup> 95% usaldusintervall

Kõigis selle uuringu populatsioonides (eelnevad retsidiivid, eelnev osaline ravivastus ja eelnev ravivastuse puudumine) olid SVR määrad suuremad T12/PR rühmas võrreldes Pbo/PR48 rühmaga läbi kõigi alarühmade vastavalt soole, vanusele, rassile, rahvusele, kehamassi indeksile, HCV genotüübile, ravigeelsusele, algpunkti HCV RNA tasemele ja maksafibroosi ulatusele. Tabelis 12 on näidatud SVR määrad maksafibroosi ulatuse järgi.

Maksafibroosi ulatus	T12/PR	Pbo/PR48
<b>Eelnevad retsidiivid</b>		
Fibroos või portaalfibroos on vähene või puudub	84% (68/81)	32% (12/38)
Sildfibroos	86% (31/36)	13% (2/15)
Tsirroos	82% (23/28)	7% (1/15)
<b>Eelnev osaline ravivastus</b>		
Fibroos või portaalfibroos on vähene või puudub	79% (19/24)	18% (3/17)
Sildfibroos	71% (5/7)	0 (0/5)
Tsirroos	33% (6/18)	20% (1/5)
<b>Eelnev ravivastuse puudumine</b>		
Fibroos või portaalfibroos on vähene või puudub	31% (9/29)	6% (1/18)
Sildfibroos	47% (8/17)	0 (0/9)

Tsirroos	19% (5/26)	10% (1/10)
----------	------------	------------

T12/PR48: INCIVO 12 nädalat, seejärel platseebo 4 nädalat, kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 48 nädalat;

Pbo/PR48: platseebo 16 nädalat kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga 48 nädalat.

Tabelis 13 on esitatud SVR määrad 4. nädala ravivastuse järgi (HCV RNA vähenemine  $< 1 \log_{10}$  või  $\geq 1 \log_{10}$ ) eelneva osalise ravivastuse puhul ja eelneva ravivastuse puudumise puhul T12(DS)/PR grupis.

<b>Tabel 13: SVR määrad 4. nädala ravivastuse järgi (HCV RNA vähenemine <math>&lt; 1 \log_{10}</math> või <math>\geq 1 \log_{10}</math>) T12(DS)/PR48 rühmas: uuring C216</b>		
<b>Eelnev ravivastus</b>	<b>T12(DS)/PR % (n/N)<sup>a</sup></b>	
	<b>HCV RNA vähenemine <math>&lt; 1 \log_{10}</math> 4. nädalal</b>	<b>HCV RNA vähenemine <math>\geq 1 \log_{10}</math> 4. nädalal</b>
<b>Eelnev osaline ravivastus</b>	56% (10/18)	63% (7/11)
<b>Eelnev ravivastuse puudumine</b>	15% (6/41)	54% (15/28)

<sup>a</sup> sisaldab andmeid ainult patsientide kohta, kelle puhul olid olemas andmed 4. nädala HCV RNA kohta

#### Uuring 106 ja uuring 107

Uuring 106 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga teise faasi uuring, mis hõlmas patsiente, kellel oli ebaõnnestunud eelnev ravi alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga või alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. T12/PR24 ravirühmas oli eelnevalt korduvhaigete seas, kellel esines allpool määramispiiri olev HCV RNA (sihtväärtus määramatu) 4. ja 12. ravinädalal, SVR määr 89% (25/28) ja retsidiivide määr oli 7%.

Uuring 107 oli avatud üleminekuuuring patsientidele, kes said ravi kontrollgrupis (platseebo, alfa-2a-peginterferoon ja ribaviriin) telapreviiri teise faasi uuringus ja kes ei olnud saavutanud SVR teise faasi uuringus. T12/PR24 ravirühmas oli eelnevalt korduvhaigete seas, kellel esines allpool määramispiiri olev HCV RNA (sihtväärtus määramatu) 4. ja 12. ravinädalal, SVR määr 100% (24/24).

#### Alfa-2a- või alfa-2b-peginterferooni kasutamine

Alfapeginterferooni kahte tüüpi (2a ja 2b) uuriti teise faasi avatud randomiseeritud uuringus C208 varem ravi mitte saanud patsientidel.

Kõik patsiendid said 12 nädalat INCIVO't kombinatsioonis alfapeginterferoon/ribaviriin standardraviga. Patsiendid randomiseeriti ühte neljast ravirühmast:

- INCIVO 750 mg iga 8 tunni järel pluss alfa-2a-peginterferoon 180 µg/nädalas ja ribaviriin 1 000 või 1 200 mg/ööpäevas
- INCIVO 750 mg iga 8 tunni järel pluss alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg/nädalas ja ribaviriin 800 või 1 200 mg/ööpäevas
- INCIVO 1 125 mg iga 12 tunni järel pluss alfa-2a-peginterferoon 180 µg/nädalas ja ribaviriin 1 000 või 1 200 mg/ööpäevas
- INCIVO 1 125 mg iga 12 tunni järel pluss alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg/nädalas ja ribaviriin 800 või 1 200 mg/ööpäevas

Alfa-2a-peginterferooni/alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kasutati vastavalt nende ravimite omaduste kokkuvõtetele.

Nädalal 12 lõppes INCIVO annustamine ja patsiendid jätkasid ainult standardraviga. Lühendatud 24-nädalase peginterferoon/ribaviriinravi kestuse puhul vastasid kriteeriumile (allpool määramispiiri olev HCV RNA tase (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 kuni 20) 73,8% (59/80) patsientidest alfa-2a-peginterferooni koondrühmas *versus* 61,7% (50/81) patsientidest alfa-2b-peginterferooni rühmas.



<b>Tabel 14: Ravivastuse koondandmed: uuring C208</b>		
	<b>T12P(2a)R48</b> <b>N = 80</b> <b>(%) n/N</b>	<b>T12P(2b)R48</b> <b>N = 81</b> <b>(%) n/N</b>
<b>Ravitulemus</b>		
Püsiv ravivastus <sup>a</sup>	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Viiruse läbimurre	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Retsidiiv	8,1 (6/74 <sup>b</sup> )	4,2 (3/71 <sup>b</sup> )

T12P(2a)R48: INCIVO 12 nädalat kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga vähemalt 24 või 48 nädalat

T12P(2b)R48: INCIVO 12 nädalat kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga vähemalt 24 või 48 nädalat

<sup>a</sup> 95% erinevuse usaldusintervall oli (-10,8; 12,1)

<sup>b</sup> Denomiinatoriks oli määramatu HCV RNA tasemega (sihtväärtus määramatu) patsientide arv ravi lõpul

### Pikaajalised efektiivsuse andmed

#### Uuring 112 (EXTEND)

3-aastased jälgimisuuringud patsientidel, kes saavutasid SVR INCIVO-põhise raviskeemiga, näitasid, et > 99%-l (122/123) patsientidest säilis nende SVR staatus kogu jälgimisperioodi jooksul (keskmise kestusega 22 kuud).

### Efektiivsus HCV/HIV-1 koinfektsiooniga täiskasvanutel

#### Uuring 110

Uuring 110 oli II faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, mis viidi läbi 1. genotüübi HCV/HIV kroonilise koinfektsiooniga patsientidel, kes ei olnud varem saanud hepatiit C vastast ravi. Patsiendid kas ei saanud retroviirusevastast ravi (CD4 arv < 500 rakku/mm<sup>3</sup>) või said stabiilse kontrollitud HIV infektsiooni (HIV RNA < 50 koopiat/ml, CD4 arv ≥ 300 rakku/mm<sup>3</sup>) raviks efavirensi või atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsioonis tenofoviir disoproksüül fumaradi ja emtritsitabiini või lamivudiiniga. Patsiendid randomiseeriti 12 nädalaks saama kas INCIVO't (750 mg iga 8 tunni järel, võetuna kombinatsioonis atasanaviiri/ritonaviiri, tenofoviir disoproksüül fumaradi ja emtritsitabiini või lamivudiiniga VÕI 1125 mg iga 8 tunni järel, võetuna kombinatsioonis efavirensi, tenofoviir disoproksüül fumaradi ja emtritsitabiiniga) või platseebot. Kõik patsiendid said 48 nädala jooksul alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini. Viiskümmend viis patsienti 60-st said ribaviriini fikseeritud annuses 800 mg ööpäevas ja ülejäänud 5 patsienti said ribaviriini annuseid kehakaalu alusel. T12/PR48 harus oli ravieelselt sildfibroos 3 uuritaval (8%) ja tsirroos 2 uuritaval (5%). Pbo/PR harus oli ravieelselt sildfibroos 2 uuritaval (9%) ja tsirroosi ravieelselt ei esinenud. Tabelis 15 on näidatud ravivastuse määrad uuringuharudes T12/PR48 ja Pbo/PR48. Ravivastuse määr oli Pbo/PR harus suurem kui teistes peginterferooni kaksikravi kliinilistes uuringutes (varasemad SVR määrad olid < 36%).

<b>Tabel 15: Ravivastuse määrad: uuring 110</b>		
<b>Ravitulemus</b>	<b>T12/PR48</b> <b>% (n/N)</b>	<b>Pbo/PR</b> <b>% (n/N)</b>
Üldine SVR12 määr <sup>a</sup>	74% (28/38)	45% (10/22)
Efavirensi-põhise raviskeemiga patsiendid	69% (11/16)	50% (4/8)
Atasanaviiri/ritonaviiri-põhise raviskeemiga patsiendid	80% (12/15)	50% (4/8)
Retroviirusevastast ravi mitte saanud patsiendid	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO 12 nädalat ja alfa-2a-peginterferoon pluss ribaviriin 48 nädalat; Pbo/PR: platseebot 12 nädalat ja alfa-2a-peginterferoon pluss ribaviriin 48 nädalat

<sup>a</sup> HCV RNA < 25 IU/ml 12. nädala jälgimislahtris

#### Uuring HPC3008

Uuring HPC3008 oli IIIb faasi avatud uuring, mis viidi läbi 1. genotüübi HCV/HIV-1 kroonilise koinfektsiooniga patsientidel, kes ei olnud varem C-hepatiidi ravi saanud või kellel ei saavutatud püsivat viroloogilist ravivastust varasema peginterferoon alfa (2a või 2b) ja ribaviriini raviga (kaasa arvatud varasema haiguse retsidiiviga, varasema osalise ravivastusega ja varasema puuduva ravivastusega patsiendid). Patsientide uuringusse kaasamisel olid nõutavad skriiningutulemused

HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml ja CD4 arv > 300 rakku/mm<sup>3</sup>. Patsientide raviks kasutati INCIVO't annuses 750 mg iga 8 tunni järel, välja arvatud efavirens-põhise raviskeemi patsiendid, kellele manustati INCIVO't annuses 1125 mg iga 8 tunni järel. Eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid või varasema retsidiiviga, ilma maksatsirroosita patsiendid, kes saavutasid kestva kiire viroloogilise ravivastuse (eRVR, *extended rapid virologic response*), said 12 nädala jooksul raviks INCIVO't koos peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga, millele järgnes 12-nädalane ravi peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga (ravi kestus kokku 24 nädalat). Eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid ja varasema retsidiiviga patsiendid, kes eRVR ei saavutanud, eelneva osalise ravivastusega patsiendid, eelneva puuduva ravivastusega patsiendid ja kõik maksatsirroosiga patsiendid said 12 nädala jooksul raviks INCIVO't koos peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga, millele järgnes 36-nädalane ravi peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga (ravi kestus kokku 48 nädalat). Kõik patsiendid said ribaviriini fikseeritud annuses 800 mg ööpäevas. Retroviirusevastased raviskeemid sisaldasid efavirensi, atasanaviiri/ritonaviiri, raltegraviiri, etraviriini või darunaviiri/ritonaviiri kombinatsioonis tenofoviiri või abakaviiriga ja kas lamivudiini või emtritsitiiniga.

Uuringu põhieesmärgiks oli hinnata viirusevastast efektiivsust INCIVO, peginterferoon alfa-2a ja ribaviriini kasutamisel HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel, mida mõõdeti SVR12 näitajaga.

Uuringus osalenud 162 patsiendi vanuse mediaan oli 46 eluaastat (vahemikus 20–77 aastat); 78,4% patsientidest olid meessoost; 6,8% kehamassiindeks oli  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 4,3% olid mustanahalised; 1,9% olid aasia päritolu; 87,0%-l oli ravieelne HCV RNA tase  $\geq 800\,000 \text{ RÜ/ml}$ ; 17,3%-l oli sildfibroos; 13,0%-l oli maksatsirroos; 65,6%-l oli HCV 1a genotüüp; 33,8%-l oli HCV 1b genotüüp; 39,5% (n = 64) ei olnud varem HCV ravi saanud; 17,9%-l (n = 29) oli varasema naiguse retsidiiv; 11,1% (n = 18) patsientidest oli eelnev osaline ravivastus; 31,5%-l (n = 51) eelnev ravivastus puudus. Ravieelne CD4 rakkude arvu mediaan (vahemik) oli 651 (277–1351) rakku/mm<sup>3</sup>.

Tabelis 16 on näidatud ravivastuse määrad eelnevalt ravi mitte saanud patsientidel ja varasemalt ravi saanud patsientidel alarühmade kaupa (eelnevalt ravi mitte saanud, eelneva retsidiiviga ja eelnevalt puuduva ravivastusega patsiendid).

<b>Tabel 16: Ravi tulemused 1 genotüübi HCV infektsiooni ja kaasneva HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel uuringus RUC3008</b>			
		<b>Eelnevalt ravi saanud patsiendid alarühmade järgi</b>	
<b>Ravi tulemus</b>	<b>Eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid N = 64 % (n/N)</b>	<b>Eelneva retsidiiviga N = 29 % (n/N)</b>	<b>Eelnevalt ilma ravivastuseta<sup>a</sup> N = 69 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Mittemääratav HCV RNA tase (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 ja 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR patsientidel, kellel on mittemääratav HCV RNA tase (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 ja 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR patsientidel, kellel ei olnud mittemääratav HCV RNA tase (sihtväärtus määramatu) nädalatel 4 and 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
<b>SVR määrad maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita patsientidel</b>			

Ilma maksatsirroosita patsiendid	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Maksatsirroosiga patsiendid	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
<b>Tulemused patsientidel, kes ei saavutanud SVR12</b>			
Raviaegne virooloogiline ebaõnnestumine <sup>b</sup>	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Retsidiiv <sup>c</sup>	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Muud <sup>d</sup>	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

<sup>a</sup> Eelnev ravivastuse puudumine hõlmab nii eelnevat osalist ravivastust kui ka eelnevat ravivastuse täielikku puudumist.

<sup>b</sup> Raviaegne virooloogiline ebaõnnestumine tähendab vastamist virooloogilisele kriteeriumile ravi peatamiseks ja/või virooloogilist läbimurret.

<sup>c</sup> Retsidiivina defineeriti HCV RNA tase  $\geq 25$  RÜ/ml jälgimisperioodil, mis esines pärast varasemat HCV RNA tase  $< 25$  RÜ/ml ravi plaanijärgse lõpetamise ajal ja SVR12 mitte saavutamist.

<sup>d</sup> Muud: patsiendid, kellel ravi tegeliku lõpetamise ajal oli määratav HCV RNA tase, kuid viiruslääbimurre ei esinenud ja patsiendid, kellel plaanilise jälgimisperioodi jooksul HCV RNA uuringut ei tehtud.

### Maksatransplantaadi retsipiendid

Uuring HPC3006 oli IIIb faasi avatud uuring, mis viidi läbi varem ravimatute ja varem ravi saanud kroonilise 1. genotüübi HCV infektsiooniga patsientidel, kes olid esmakordselt maksatransplantaadi retsipiendid ja said stabiilset immunosupressantravi kas takroliimuse või tsüklosporiin A-ga. Ühelgi patsiendil ei olnud maksasiiriku tsirroosi. Patsiendid said raviks INCIVO't annuses 750 mg iga 8 tunni järel. Kõik patsiendid alustasid ribaviriini annusega 600 mg ööpäevas ja alfa-2a-peginterferooni annusega 180 mikrogrammi nädalas. Kõik patsiendid said 12 nädala jooksul raviks INCIVO't koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga ning seejärel 36 nädala jooksul alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini (ravi kogukestus oli 48 nädalat).

Uuringu põhieesmärgiks oli hinnata viirusevastast ravivastust INCIVO, alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini kasutamisel HCV-infektsiooniga maksatransplantaadi retsipientidel, mida mõõdeti SVR12 näitajaga.

Uringus osalenud 74 patsiendi vanuse mediaan oli 56 eluaastat (vahemikus 43...68 aastat); 91,9% patsientidest olid meessoost; 24,3% olid rasvunud, BMI indeks oli  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 1,4% olid mustanahalised; 95,9%-l oli ravieelne HCV RNA tase  $\geq 300\,000$  RÜ/ml; 10,8%-l oli sildfibroos; maksatsirroosi ei olnud kellelgi; 38,9%-l oli HCV 1a genotüüp; 58,3%-l oli HCV 1b genotüüp; 2,8%-l oli HCV 1d genotüüp; 21,6%-l oli IL28B genotüüp CC; 54,1%-l oli IL28B genotüüp CT; 24,3%-l oli IL28B genotüüp TT; 28,4% (n = 21) ei olnud varem HCV ravi saanud; 71,6% (n = 53) oli varem ravi saanud [14,9%-l (n = 11) oli varasema haiguse retsidiiv; 40,5%-l (n = 30) eelnev ravivastus puudus; 16,2% (n = 12) ei olnud võimalik klassifitseerida]; maksa transplantatsioonist möödunud aja mediaan oli 2,5 aastat (vahemikus 0,6 kuni 9,5 aastat); 67,6% (n = 50) said ravi takroliimusega; 32,4% (n = 24) said tsüklosporiin A-d.

Tabelis 17 on näidatud üldised ravivastuse määrad ravi mittesaanud ja varasemalt ravi saanud kroonilise 1 genotüübi HCV infektsiooniga maksatransplantaadi retsipientidel alarühmade kaupa (takroliimust või tsüklosporiin A-d saanud patsiendid).

<b>Tabel 17: Ravi tulemused 1 genotüübi HCV infektsiooniga maksatransplantaadi retsipientidel (Uuring HPC3006)</b>			
<b>Ravi tulemus</b>	<b>Takroliimust saanud patsiendid N = 50 % (n/N)</b>	<b>Tsüklosporiin A-d saanud patsiendid N = 24 % (n/N)</b>	<b>Kõik patsiendid N = 74 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
<b>Tulemused patsientidel, kes ei saavutanud SVR12</b>			
Kõik patsiendid			

Raviaegne virooloogiline ebaõnnestumine <sup>a</sup>	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Haiguse retsidiiv <sup>b</sup>	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Muud <sup>c</sup>	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

<sup>a</sup> Raviaegne virooloogiline ebaõnnestumine defineeriti kui vastamine virooloogilisele kriteeriumile ravi peatamiseks või virooloogiline läbimurre. Pange tähele, et selles ravitulemuse analüüsis kasutatavad virooloogilised kriteeriumid ravi peatamiseks on ühtlasi tegelikud ravi peatamise reeglid, st lähtutakse jaotumise ja ekspositsiooni andmetest, vastupidiselt matemaatilistele ravi peatamise reeglitele, mis lähtuvad HCV RNA andmetest.

<sup>b</sup> Retsidiivina defineeriti määratav HCV RNA tase plasmas pärast ravi plaanipärast lõpetamist, mis esines pärast varasemat HCV RNA taset < 25 RÜ/ml ravi plaanijärgse lõpetamise ajal ja SVR12 mitte saavutamine. Ühisnimetajaks on patsientide hulk, kellel oli HCV RNA tase < 25 RÜ/ml ravi plaanijärgse lõpetamise ajal või HCV RNA taset ei määratud ravi plaanijärgsel lõpetamisel, kuid HCV RNA tase < 25 RÜ/ml esines pärast ravi plaanijärgset lõpetamist.

<sup>c</sup> Muud: patsiendid, kellel ravi tegeliku lõpetamise ajal oli määratav HCV RNA tase, kuid kes ei vastanud raviasgse virooloogilise ebaõnnestumise definitsioonile ning patsiendid, kellel plaanilise jälgimisperiodi jooksul HCV RNA uuringut ei tehtud.

### QT intervalli kliinilised uuringud

Kahes topeltpimedas randomiseeritud platseebo- ja aktiivainekontrolliga uuringus, mis viidi läbi QT-intervallile avaldatava mõju hindamiseks, ei kaasnenud telapreviiri mõjoteraapiaga annuses 750 mg iga 8 tunni järel kliiniliselt olulist toimet QTcF intervallile. Ühes neldest uuringutest hinnati telapreviiri raviskeemi 1 875 mg iga 8 tunni järel ja platseebokohandatud maksimaalne QTcF intervalli pikenemine oli 8,0 msec (90% UI: 5,1...10,9). Uuringus kasutatud telapreviiri raviskeemi puhul 1 875 mg iga 8 tunni järel olid plasma kontsentratsioonid võrreldavad teistes uuringutes HCV-infektsiooniga patsientidel täheldatutega.

### Lapsed

Lastel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada INUVIVO'ga läbi viidud uuringute tulemused kroonilise C-hepatiidiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Telapreviiri farmakokineetilisi omadusi on hinnatud täiskasvanud tervetel vabatahtlikel ja kroonilise HCV infektsiooniga uuritavatel. Telapreviiri võib manustada suukaudselt koos toiduga 375 mg tablettidena, 1125 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Alternatiivse võimalusena võib telapreviiri manustada suukaudselt koos toiduga 375 tablettidena, 750 mg iga 8 tunni järel 12 nädala jooksul kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Ekspositsioon telapreviirile on võrreldes ainult telapreviiri manustamisega suurem, kui seda manustatakse koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Telapreviiri ekspositsioon on võrreldav nii manustamisel koos alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga kui ka alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga.

### Imendumine

Telapreviir on suukaudselt manustatav; kõige tõenäolisemalt toimub imendumine peensooles, käärsooles ei ole imendumist tõendatud. Pärast telapreviiri üksikannuse manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon plasmas üldiselt 4...5 tunni pärast. *In vitro* uuringud inimese Caco-2 rakkudel näitasid, telapreviir on P-glükoproteiini (P-gp) substraat.

Telapreviiri ekspositsioon oli ühesugune vaatamata sellele, kas ööpäevane koguanus 2250 mg manustati 750 mg annustena iga 8 tunni järel või 1125 mg annustena kaks korda ööpäevas. Telapreviiri tasakaaluseisundi ekspositsioonide populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel olid keskmised geomeetrilise vähimruudu väärtused (90% CI) annustamisskeemide 1125 mg kaks korda

ööpäevas *versus* 750 mg iga 8 tunni järel järgmised:  $AUC_{24,ss}$  1,08 (1,02; 1,13),  $C_{trough,ss}$  0,878 (0,827; 0,930) ja  $C_{max,ss}$  1,18 (1,12; 1,24).

Telapreviiri ekspositsioon suurenes 20% võrra, kui seda võeti pärast suure rasvasisaldusega kaloririkast einet (56 g rasvu, 928 kcal) võrreldes ravimi võtmisega pärast standardset normaalse kalorsusega einet (21 g rasvu, 533 kcal). Võrreldes manustamisega pärast standardset normaalse kalorsusega einet, vähenes ekspositsioon (AUC) 73% võrra, kui telapreviiri manustati tühja kõhuga; 26% võrra pärast madala kalorsusega proteiinirikast einet (9 g rasvu, 260 kcal); ja 39% võrra pärast madala kalorsusega rasvavaest einet (3,6 g rasvu, 249 kcal). Seetõttu tuleb telapreviiri võtta koos toiduga.

### Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 59% kuni 76% telapreviirist. Telapreviir seondub peamiselt alfa 1 happelisele glükoproteiinile ja albumiinile.

Pärast suukaudset manustamist oli tüüpiline näiv jaotusruumala ( $V_d$ ) arvestuslikult 252 l, interindividuaalse variaabelsusega 72,2%.

### Biotransformatsioon

Telapreviir metaboliseerub ulatuslikult maksas, läbides hüdrolüüsi, oksüdeerimise ja redutseerumise. Mitmeid metaboliite on tuvastatud väljaheites, plasmas ja uriinis. Pärast korduvat suukaudset manustamist tuvastati telapreviiri peamiste metaboliitidena telapreviiri 2-diastereomeer (30 korda vähem aktiivne), pürasiinhape ja metaboliit, mis oli läbinud telapreviiri 1-ketoamiidsideme redutseerimise (mitteaktiivne).

CYP3A4 vastutab osaliselt telapreviiri metabolismi eest. Metabolismis osaleb ka teisi ensüüme, nt aldo-ketoreduktaasid ja teised proteolüütilised ensüümid. Uuringud inimese rekombinantsete tsütokroom CYP supersoomidega näitasid, et telapreviir on CYP3A4 inhibiitor ja inimese maksa mikrosoomides täheldati aja- ja kontsentratsiooninõrkku CYP3A4 inhibeerimist telapreviiri poolt. Telapreviir ei inhibeerinud oluliselt CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1 isoensüüme *in vitro*. Telapreviiril ei leitud *in vitro* olulist indutseerivat mõju isoensüümidele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A. Ravimitevaheliste koostoimete uuringute tulemuste alusel (nt esitsalopraam, zolmitriptan, etünnülostradiool) ei saa välistada ainevahetuse ensüümide indutseerimist telapreviiri poolt.

*In vitro* uuringutes on tõestatud, et telapreviir ei inhibeeri UGT1A9 ja UGT2B7. *In vitro* uuringud rekombinantse UGT1A7-ga näitasid, et telapreviir võib inhibeerida seda ensüümi. Selle leiu kliiniline tähendus on ebaselge, sest telapreviiri manustamine koos buprenorfiini (UGT1A3 osaline substraat) üksikannusega tervele täiskasvanud isikutele ei põhjustanud buprenorfiini ekspositsioonide suurenemist. *In vitro* ei täheldatud telapreviiri olulist inhibeerimist alkoholdehüdrogenaasi poolt. Samas ei ole uuritud piisavalt suuri kontsentratsioone, et välistada intestinaalset inhibeerimist.

*In vitro* katsetes inimese hepatotsüütidel täheldati, et telapreviir ja selle epimeer VRT-127394 pärssisid CAR, PXR ja Ah nukleaarsete retseptorite kontrolli all olevaid CYP ensüüme. Ravimite vastastikuse koostoime kliinilistes uuringutes substraatidega CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 ja UGT1A1, UGT2B7 ning UGT1A3 tõestati, et *in vitro* esinenud supressioon ei oma erilist kliinilist tähendust. Teiste ensüümide ja transportvalkude puhul (nt CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP-d), mida reguleerivad samad tuumaretseptorid, on võimalik kliiniline tähendus teadmata.

### Transporterid

*In vitro* uuringud on tõestanud, et telapreviir on OATP1B1 ja OATP2B1 inhibiitor.

*In vitro* ei täheldatud telapreviiril märkimisväärset inhibeerivat toimet orgaanilisele kationitransporterile (OCT) OCT2.

Telapreviiril on *in vitro* nõrk inhibeeriv toime MATE (*multidrug and toxin extrusion*) transporteritele MATE1 ja MATE2-K, mille IC<sub>50</sub> väärtused on vastavalt 28,3 mikroM ja 32,5 mikroM. Selle leiukliiniline tähendus on praegu teadmata.

#### Eritumine

Pärast <sup>14</sup>C-telapreviiri 750 mg üksikannuse manustamist tervetele uuritavatele tuvastati 90% radioaktiivsusest väljaheites, uriinis ja väljahingatavas õhus 96 tunni jooksul pärast annustamist. Manustatud radioaktiivsest annusest leidis keskmiselt ligikaudu 82% väljaheites, 9% väljahingatavas õhus ja 1% uriinis. Muutumatu <sup>14</sup>C – telapreviiri ja VRT-127394 osakaal kogu radioaktiivsusest väljaheites oli vastavalt 31,8% ja 18,7%.

Pärast suukaudset manustamist oli näiv kogukliirens (Cl/F) arvestuslikult 32,4 l/h interindividuaalselt variaabelsusega 27,2%. Keskmise eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast telapreviiri 750 mg üksikannuse suukaudset manustamist jäi tüüpiliselt vahemikku 4,0 kuni 4,7 tundi. Tasakaaluseisundis on efektiivne poolväärtusaeg ligikaudu 9...11 tundi.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Ekspositsioon (AUC) telapreviirile suurenes veidi rohkem kui proportsionaalselt annusega pärast üksikannuste 375 mg kuni 1 875 mg manustamist koos toiduga, võimalik et ainevahetusradade või väljavoolustransporterite küllastumise tõttu.

Annuse suurendamisel 750 mg-lt iga 8 tunni järel 1 875 mg-ni iga 8 tunni järel mitmeannuselises uuringus põhjustas vähem kui proportsionaalset telapreviiri ekspositsiooni suurenemist (st ligikaudu 40%).

#### Patsientide erirühmad

##### *Lapsed*

Laste kohta puuduvad praegu andmed.

##### *Neerukahjustus*

Telapreviiri farmakokineetikat hinnati pärast üksikannuse 750 mg manustamist HCV-negatiivsetele uuritavatele, kellel oli raske neerukahjustus (CrCl < 30 ml/min). Telapreviiri keskmised C<sub>max</sub> ja AUC olid vastavalt 10% ja 21% suuremad võrreldes tervete uuritavatega (vt lõik 4.2).

##### *Maksakahjustus*

Telapreviir metaboliseerub peamiselt maksas. Võrreldes tervete uuritavatega oli kerge maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh klass A, skoor 5...6) 15% väiksem tasakaaluseisundi ekspositsioon telapreviirile. Võrreldes tervete uuritavatega oli mõõduka maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh klass B, skoor 7...9) 46% väiksem tasakaaluseisundi ekspositsioon telapreviirile. Toime seondumata telapreviiri kontsentratsioonile on teadmata (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Sugu*

Uuritavate sugu mõju telapreviiri farmakokineetika hinnati populatsiooni farmakokineetika andmete järgi, mis pärinesid INCIVO teise ja kolmanda faasi uuringutest. Ei ole kindlaks tehtud, et uuritava sugu valdaks olulist toimet.

##### *Rass*

INCIVO populatsiooni farmakokineetika analüüs HCV-infektsiooniga uuritavatel näitas, et telapreviiri ekspositsioonid olid sarnased mustanahalistel/afroameeriklastel ja kaukaasia rassi kuuluvatel isikutel.

##### *Eakad*

INCIVO kasutamise kohta ≥ 65-aastastel HCV patsientidel on olemas piiratud farmakokineetilised andmed ning > 70-aastaste uuritavate kohta andmed puuduvad.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### *Toksikoloogia ja/või farmakoloogia loomadel*

Rottidel ja koertel seostus telapreviiriga punaste vererakkude parameetrite pöörduv vähenemine koos regeneratiivse vastusega. Nii rottidel kui koertel täheldati enamikus uuringutes ASAT/ALAT taseme tõusu, kusjuures rottidel ASAT tase ei normaliseerunud pärast paranemist. Histopatoloogilised leiud maksas olid sarnased nii rottide kui koerte uuringutes, kusjuures mitte kõigil uuritavatel ei kadunud muutused pärast paranemist. Rottidel (kuid mitte koertel) põhjustas telapreviir degeneratiivseid muutusi testistes, mis olid pöörduvad ja ei mõjutanud fertiilsust. Üldiselt olid loomade farmakoloogilistes ja toksikoloogilistes uuringutes ekspositsiooni tasemed inimese vastavate väärtustega võrreldes madalad.

#### *Kartsinogeensus ja mutageensus*

Telapreviiri kartsinogeensus ei ole uuritud. Standardsetes mutageensuse uuringuseeriates katsetamisel ei põhjutanud telapreviir ja selle peamine metaboliit DNA kahjustusi nii metaboolse aktivatsiooni tingimustes kui ka ilma selleta.

#### *Fertiilsuse kahjustus*

Telapreviir ei omanud toimet rottide fertiilsusele ega viljakusele.

#### *Embrüo-fetaalne areng*

Telapreviir läbib täielikult platsentat nii rottidel kui ka hiirtel eeldusel, et loote/emaslooma ekspositsioon on 19...50%. Telapreviir ei omanud mingit teratogeenset potentsiaali rottidel ega hiirtel. Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel täheldati mitte-elujõuliste loodete hulga kasvu. Annustamine loomadel ei ulatunud inimekspositsiooni tasemeni.

#### *Eritumine rinnapiima*

Lakteerivatele rottidele manustamise järel olid telapreviiri ja selle peamise metaboliidi tasemed rinnapiimas kõrgemad kui plasmas. Emakasiseselt telapreviiriga kokku puutunud rotiloodetel oli normaalne sünnikaal. Kuid telapreviiriga ravitud emasloomade piimaga toitmisel jäi rotipoegade kaaluüve normaalsest väiksemaks (tõenäoliselt piima maitseomaduste muutumise tõttu). Rotipoegade kaaluüve normaliseerus pärast võõrutamist.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### *Tableti sisu*

hüpromelloosatsetaatsuktsinaat  
kaltsiumvesnikfosfaat (veevaba)  
mikrokristalliline tselluloos  
koloidne veevaba ränidioksiid  
naatriumaurüülsulfaat  
krookarmelloosnaatrium  
naatriumstearüülumaraat

#### *Tableti kate*

polüvinüülalkohol  
makrogool  
talk  
titaandioksiid (E171)  
kollane raudoksiid (E172)

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Mitte eemaldada kuivatusainet.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel sisaldab 42 õhukese polümeerikattega tabletti ja on varustatud polüpropüleenist (PP) lapsekindla korgiga ja avamiskindla sulguriga. Lisatud on kuivatusaine (üks või kaks pakikest).

INCIVO on saadaval 1 pudelit (kokku 42 õhukese polümeerikattega tabletti) või 4 pudelit (kokku 168 õhukese polümeerikattega tabletti) sisaldavate pakenditena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/726/001 4 pudeliga pakend

EU/1/11/726/002 1 pudeliga pakend

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.09.2011

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VALASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalil avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti lehel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

### • Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ravimipreparaadi turustamist liikmesriigis peab müügiloa hoidja sõlmima kokkuleppe turvatoimetajate infomaterjalide komplekti formaadi ja sisu suhtes riikliku ravimiametiga. Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik arstid, kes INCIVO't välja kirjutavad või kasutavad, varustatakse tervishoiutöötaja infomaterjalide komplektiga, mis sisaldab järgnevat:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Patsiendi infoleht
- Arsti infoleht

Arsti infolehes peavad sisalduma järgmised võtmeelemendid:

- Lööbe ja raskete nahareaktsioonide ohutusandmed 2. ja 3. faasi uuringutes
- Lööbe ja raskete nahareaktsioonide esinemissagedus

- Lööbe ja raskete nahareaktsioonide liigitus ja ravi, eeskätt ravi jätkamise või lõpetamise suhtes telapreviiri ja teiste ravikomponentidega.
- Löövete pildid vastavalt raskusastmetele

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (1 pudeliga pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
telaprevirum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

### 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.  
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Neelake tabletid tervelt alla.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/720/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

incivo 375 mg

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT (1 pudeliga pakend)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
telaprevirum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

**3. ABIAINED**

Sisaldab naatriumi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

42 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Neelake tabletid tervelt alla.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ärge joo alkoholi ravimite võtmise ajal.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/720/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (4 pudeliga pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
telaprevirum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

### 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.  
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

168 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pudelit, iga pudelis on 42 tabletti)  
Ei ole müügil üksikpudelitena.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehest.  
Suukaudne.  
Neelake tabletid tervelt alla.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TÄLISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/720/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

incivo 375 mg

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT (4 pudeliga pakend)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
telaprevirum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

**3. ABIAINED**

Sisaldab naatriumi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

42 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Neelake tabletid tervelt alla.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ärge joo alkoholi ravimite võtmise ajal.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/720/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid telapreviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on INCIVO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INCIVO võtmist
3. Kuidas INCIVO't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INCIVO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on INCIVO ja milleks seda kasutatakse

INCIVO toimib viiruse vastu, mis põhjustab hepatiit C infektsiooni ning seda kasutatakse kroonilise hepatiit C raviks täiskasvanud patsientidel (vanuse 18...65 aastat) koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. INCIVO sisaldab toimeainet, mida nimetatakse telapreviiriks ja mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse NS3-A4 proteaasi inhibiitoriteks. NS3-A4 proteaasi inhibiitor vähendab teie organismis hepatiit C viiruse hulka. INCIVO't ei tohi võtta eraldi, seda peab võtma kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, et tagada teie ravi toimimine. INCIVO't saab kasutada kroonilise hepatiit C infektsiooniga patsientidel, kes ei ole kunagi varem ravi saanud või kroonilise hepatiit C infektsiooniga patsientidel, kes on varem saanud ravi interferoonipõhise raviskeemi alusel.

#### 2. Mida on vaja teada enne INCIVO võtmist

**Ärge võtke INCIVO't** kui olete telapreviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Võtke alfapeginterferooni ja ribaviriini pakendi infolehtedelt nende ravimite vastunäidustusi (nt rasked misvastased meetmed meestel ja naistel), sest INCIVO't tuleb kasutada koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas teil võib olla mõni vastunäidustus, mis on märgitud pakendi infolehtedel.

**Ärge kasutage INCIVO't kombineeritult ühegi järgneva ravimiga**, kuna need võivad suurendada riski raskete kõrvaltoimete tekkeks ja/või mõjutada INCIVO või teiste ravimite toimet:

Ravim (toimeaine nimetus)	Ravimi näidustus
alfusosiin	suurenenud eesnäärme sümptomite raviks (alfa-1-adrenoretseptori antagonistid)

amiodaroon, bepridiil, kinidiin, teised Ia või III klassi antiarütmikumid	teatud südamehäirete raviks, nagu ebaregulaarne südamelöögisagedus (antiarütmikumid)
astemisool, terfenadiin	allergiasümptomite raviks (antihistamiinikumid)
rifampitsiin	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks (antimükobakteriaalsed ravimid)
dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	migreeni ja peavalude ravide (ergotamiini derivaadid)
tsisapriid	mõnede kõhuvaevuste raviks (seedetrakti motoorikat mõjutavad ained)
naistepuna ürt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	taimne ärevusevastane ravim
atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin	kolesteroolitaseme langetamiseks (HMG CoA reduktaasi inhibiitorid)
pimosiid	psühhiaatriliste seisundite raviks (neuroleptikumid)
sildenafil, tadalafiil	Sildenafilit või tadalafiili ei tohi kasutada südame ja kopsude häire raviks, mida nimetatakse pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks. Sildenafilit ja tadalafiili kasutatakse muudel näidustustel. Palun vt lõik "Muud ravimid ja INCIVO".
kvetiapiin	skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks
midasolaam (suukaudne), triasolaam (suukaudne)	une soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks (rahustid/uinutid)
karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin	epileptiliste krampide raviks (antikonvulsandid)

Kui te võtate mõnda ülalnimetatud ravimitest, paluge arsti, et ta vahetaks teie ravimit.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne INCIVO võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

INCIVO't peab võtma koos alfapeginterferooni ja ribaviiriiniga. Seetõttu on väga tähtis, et te loeksite ka nende ravimitega kaasas olevaid pakendi infolehti. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kontrollige kindlasti järgmisi punkte ning rääkige oma arstile, kes ravib teie hepatiit C viirust (HCV), kui midagi sellest kehtib teie kohta.

- Nahalööve  
INCIVO't võtvatel patsientidel võib areneda nahalööve. Võib esineda sügelus koos lööbega. Tavaliselt on lööve kuni mõõdukas, kuid lööve võib olla või muutuda raskeks ja/või eluohtlikuks. **Te peate otsekohe pöörduma oma arsti poole**, kui teil tekib lööve või kui teie



olemasolev lööve halvneb. INCIVO ravi ei tohi uuesti alustada, kui arst on selle lõpetanud.  
**Lugege hoolikalt informatsiooni lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ lööbe alalõigus.**

- Aneemia (punaste vereliblede hulga vähenemine)  
Rääkige oma arstile, kui tunnete väsimust, nõrkust, hingeldust, joobnud tunnet ja/või südamepekslemist. Need võivad olla aneemia sümptomid.
- Südameprobleemid  
Rääkige oma arstile, kui teil on südamepuudulikkus, südame rütmihäire, aeglane südame löögisagedus, nähtavad kõrvalkalded südame elektrokardiogrammil (EKG), mida nimetatakse „QT intervalli pikenemise sündroomiks“ või on teie perekonnas esinenud südamehaigus, mida nimetatakse „kaasasündinud QT sündroomiks“.  
Teie arst võib nõuda täiendavat jälgimist teie INCIVO ravikuuri jooksul.
- Maksaprobleemid  
Rääkige oma arstile, kui teil on või on varem olnud probleeme maksaga, nt maksapuudulikkus. Nähtudeks võivad olla naha või silmade muutumine kollaseks (ikterus), vedeliku kogunemisest tingitud kõhu (astsiit) või jalgade paistetust (varikoos) ja verejooks söögitoru (oesophagus) paisunud veenidest. Teie arst võib hinnata, kui raske on teie maksahaigus, enne kui ta otsustab, kas te saate võtta INCIVO't.
- Infektsioonid  
Rääkige oma arstile, kui teil on hepatiit B infektsioon, et teie arst saaks otsustada, kas INCIVO sobib teile.
- Organsiirdamine  
Rääkige oma arstile, kui teil on olnud õi tulemas maksa või mõne muu organi siirdamine, sest INCIVO't ei pruugi sel juhul olla teie jaoks õige ravim.

#### Vereanalüüsid

Teie arst teeb teile vereanalüüsi enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi jooksul:

- et teada saada, kui palju on teie veres viirust ning hinnata, kas viiruse tüüp (genotüüp 1) sobib INCIVO'ga ravimiseks. Otsused teie ravi suhtes võivad põhineda nende analüüside tulemustel. Teie arst jälgib teie varajast ravivastust ning seda, kui palju viirust on teie veres. Kui teie ravi ei toimi, võib arst lõpetada teie ravimite andmise. Kui teie arst lõpetab INCIVO ravi, et tohi seda uuesti alustada.
- et kontrollida, kas teil on aneemia (punaste vererakkude arvu vähenemine).
- et kontrollida vere teatud biokeemiliste väärtuste muutusi. Neid saab näha vereanalüüsidest. Teie arst selgitab seda teile. Näiteks: vererakkude hulgad, kilpnäärme tasemed (nääre kaelel, mis kontrollib teie ainevahetust), maksa ja neerude analüüsid.

INCIVO't on kasutatud vaid vähestel üle 65-aastastel patsientidel. Kui te kuulute sellesse vanuserühma, palun konsulteerige INCIVO kasutamise suhtes oma arstiga.

#### Lapsed ja noorukid

INCIVO't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest seda ei ole alla 18-aastastel patsientidel piisavalt uuritud.

#### Muud ravimid ja INCIVO

INCIVO võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teised ravimid võivad mõjutada INCIVO toimet. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

<b>Ravim (toimeaine nimetus)</b>	<b>Ravimi näidustus</b>
flekainiid, propafenoon	teatud südamehäirete, nt ebaregulaarse südamerütmi raviks (antiarütmikumid)
alfentaniil, fentanüül	valu vaigistamiseks (analgeetikumid) või kasutamiseks kirurgilise operatsiooni ajal une esilekutsumiseks
digoksiin, intravenoosne lidokaiin	teatud südamehäirete raviks, nt südame löögisageduse kõrvalekalded (antiarütmikumid)
klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin	bakteriaalsete infektsioonide raviks (antibiootikumid)
varfariin, dabigatraan	verehüüvete tekkimise vastu (antikoagulandid)
estsitalopraam, trasodoon	meeleoluhäirete raviks (antidepressandid)
metformiin	suhkurtõve raviks (diabeedivastane ravim)
domperidoon	oksendamise ja iivelduse raviks (antiemeetikumid)
itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool	seeninfektsioonide raviks (seentevastased ravimid)
kolhitsiin	põletikulise artriidi raviks (põletikuvastased ravimid)
rifabutiin	teatud infektsioonide raviks (mükobakterite vastased ained)
alprasolaam, süstitav midasolaam	une soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks (bensodiasepiinid)
zolpideem	une soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks (mitte-bensodiasepiin-rahustid)
amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, nisoldipiin, verapamiil	vererõhu langetamiseks (kaltsiumikanali blokaatorid)
maravirok	HIV infektsioonide raviks (CCR5 antagonist)
budesoniid, inhaleeritav/nasaalne flutikasoon, suukaudne või süstitav deksametasoon	astma raviks või põletikuliste ja autoimmuunhaiguste raviks (kortikosteroidid)
bosentaan	südame ja kopsude haiguse raviks, mida nimetatakse pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks (endoteliaalsete retseptorite antagonist)
atasanaviir/ritonaviir, darunaviir/ritonaviir, fosamprenaviir/ritonaviir, lopinaviir/ritonaviir	HIV infektsioonide raviks (HIV-proteaasi inhibiitorid)
abakaviir, efavirens, tenofoviir disoproksiil fumarat, zidovudiin	HIV infektsioonide raviks (pöördtranskriptaasi inhibiitorid)
fluvastatiin, pitavastatin, pravastatiin, rosuvastatiin	kolesterooli taseme langetamiseks (HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid)
igat tüüpi hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ('pillid')	hormonaalsed rasestumisvastased vahendid
östrogeenipõhised ravimid	hormoonasendusravi
süklosporiin, siroliim, takroliimus	immuunsüsteemi pärssimiseks (immuunosupressandid) – ravimid, mida kasutatakse mõnede reumaatiliste haiguste puhul või probleemide vältimiseks pärast organsiirdamist
salmeterool	hingamise parandamiseks astma puhul (inhaleeritavad beeta-agonistid)
repagliniid	II tüüpi diabeedi raviks (vere glükoosisaldust langetav ravim)
metadoon	opioid- (narkootikumidest) sõltuvuse raviks

sildenafil, tadalafil, vardenafil	erektsioonihäire raviks või südame ja kopsude haiguse raviks, mida nimetatakse pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks (PDE-5 inhibiitorid)
-----------------------------------	--

### **INCIVO koos toidu ja joogiga**

INCIVO't tuleb alati võtta koos toiduga. Toit on oluline, et saavutada ravimi õige tase teie organismis.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui olete **rased**, ei tohi te INCIVO't võtta. INCIVO't peab kasutama kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Ribaviriin võib kahjustada teie sündimata last. Seetõttu on absoluutselt hädavajalik, et te kasutate kõiki ettevaatusabinõusid, et mitte rasestuda selle ravi jooksul.

Kui teie või teie naissoost partner rasestub INCIVO ravi ajal või esimestel kuudel pärast seda, peate otsekohe pöörduma oma arsti poole (vt lõik „Rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel“ allpool).

Kui te **toidate last rinnaga**, peate lõpetama imetamise enne kui alustate INCIVO võtmist. Ei ole teada, kas telapreviir, mis on INCIVO toimeaine, jõuab inimese rinnapiima.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### Rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Kuna INCIVO't peab kasutama kombinatsioonis ribaviriiniga ning ribaviriin võib tugevasti kahjustada sündimata last, peavad nii mees- kui naispatsiendid rakendama **erilisi ettevaatusabinõusid** raseduse vältimiseks. Kõik rasestumisvastased vahendid võivad olla ebaefektiivsed ning seetõttu peate teie ja teie partner kasutama vähemalt kahte efektiivset rasestumisvastast vahendit **INCIVO ravi jooksul ja pärast seda**. Pärast INCIVO ravi lõpetamist vt palun ribaviriini pakendi infolehel raseduse vältimise nõudeid.

#### Naissoost fertiilsed patsiendid ja nende meespartnerid

Hormonaalne rasestumisvastane vahend („pillid“) ei pruugi olla usaldusväärne INCIVO ravi ajal. Seetõttu peate teie ja teie partner kasutama kahte alternatiivset rasestumisvastast meetodit kogu INCIVO võtmise ajal ja kahe kuu jooksul pärast selle ravimi võtmise lõpetamist.

Lisainfo saamiseks peate teie ja teie partneri ribaviriini ja alfapeginterferooni pakendi infolehti.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Mõnedel patsientidel võib INCIVO ravi ajal ette tulla minestamist või nägemisprobleeme. INCIVO võtmise ajal ärge juhtige sõidukit ega käsitsete masinaid, kui teil tekib minestustunne või kui teil on nägemisprobleeme. Vaadake ka alfapeginterferooni ja ribaviriini pakendi infolehti.

### **INCIVO sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab 2,3 mg naatriumi igas tablettis, millega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil. Rääkige oma arstile, kui te peate piirama oma soolatarbimist ja järgite vähese naatriumisaldusega dieeti.

## **3. Kuidas INCIVO't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Juhised õigeks kasutamiseks**

Teie arst määrab teile sobiva annustamisskeemi.

Soovitav annustamisskeem on:

- **3 tabletti INCIVO't kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) koos toiduga.** Koguannus on 6 tabletti ööpäevas.  
või
- **2 tabletti INCIVO't iga 8 tunni järel koos toiduga.** Koguannus on 6 tabletti ööpäevas.

Kui teil on nii C-hepatiidi viirusinfektsioon kui ka inimese immuunpuudulikkuse viirusinfektsioon ja te võtate efavirensi, siis on teie soovitatav annustamisskeem **3 tabletti INCIVO't iga 8 tunni järel koos toiduga.**

Te peate alati võtma INCIVO't koos toiduga, sest see on tähtis selleks, et saavutada teie organismis ravimi õige sisaldus. Ärge vähendage oma INCIVO annust. Neelake tabletid tervelt alla. Ärge närige, murdke ega lahustage tablette enne allaneelamist. Rääkige oma tervishoiutöötajale, kui teil on probleeme tervete tablettide neelamisel.

Kuna INCIVO ravi tuleb alati läbi viia koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, kontrollige pakendi infolehtedelt nende ravimite annustamisjuhiseid. Kui vajate abi, paluge oma arsti või apteekrit.

Võtke INCIVO't koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga 12 nädalat. Alfapeginterferooni ja ribaviriini ravi kestus varieerub 24 ja 48 nädala vahel sõltuvalt ravivastusest ja sellest, kas olete varem ravi saanud. Teie arst määrab veres viiruse taset 4. ja 12. nädalal, et määrata teie ravi kestus. Soovitatav ravi kogukestus maksasiirdamise läbinud patsientidel on 48 nädalat. Palun kontrollige seda koos oma arstiga ning pidage kinni soovitatavast ravi kestusest.

Kui teie arst lõpetab INCIVO ravi kõrvaltoimete tõttu või selle pärast, et ravi ei toimi, ei tohi INCIVO ravi uuesti alustada.

### Lapsekindla korgi eemaldamine



Plastpudelil on lapsekindel kork, mida saab avada järgnevalt:

- Vajutage keeratavat plastkorki alla ja samal ajal keerake seda vastupäeva.
- Eemaldage lahikeeratud kork.

### Kui te võtate INCIVO't rohkem kui ette nähtud

Pöörduge abi saamiseks otse oma arsti või apteekri poole.

Üleannustamise korral võivad teil esineda iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, söögiisu vähenemine, ebanormaalne maitsesus ja oksendamine.

### Kui te unustate INCIVO't võtta

Kui te võtate INCIVO't kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul)

Kui te märkate **6 tunni jooksul**, et ravimi jäi võtmata, võtke otsekohe kolm tabletti. Võtke tabletid alati koos toiduga. Kui te märkate, et ravim jäi võtmata ja **möödas on rohkem kui 6 tundi**, siis jätke annus vahele ja võtke järgmine nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te võtate INCIVO't iga 8 tunni järel

Kui te märkate **4 tunni jooksul**, et ravimi jäi võtmata, võtke otsekohe kaks tabletti. Võtke tabletid alati koos toiduga. Kui te märkate, et ravim jäi võtmata ja **möödas on rohkem kui 4 tundi**, siis jätke annus vahele ja võtke järgmine nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate INCIVO võtmise**

Välja arvatud juhul kui arst soovib teil ravi lõpetada, jätkake INCIVO võtmist, et teie ravim kindlasti toimiks viiruse vastu. INCIVO võtmist ei tohi uuesti alustada, kui arst on selle lõpetanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Lööve**

INCIVO't võtvatel patsientidel tekib sageli sügelev nahalööve. Tavaliselt on lööve kuni mõõdukas, kuid lööve võib olla raske või muutuda raskeks ja/või eluohtlikuks. Harvadel juhtudel võivad patsientidel tekkida muud sümptomid koos lööbega, mis võib olla raske nahareaktsioon naha suhtes.

#### **Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib nahalööve.**

##### **Samuti pöörduge otsekohe oma arsti poole:**

- kui teie lööve halveneb VÕI
- kui teil tekivad lisaks lööbele muud sümptomid, nt:
  - palavik
  - väsimus
  - näoturse
  - lümfnäärmete turse VÕI
- kui teil on laialdane lööve koos naha ketendusega, millega võivad kaasneda palavik, gripilaadsed sümptomid, valulikud villid nahal, suus, silmades ja/või genitaalidel.

Teie arst kontrollib teie löövet, et kindlaks teha, kuidas seda ravida. Teie arst võib lõpetada teie ravi. INCIVO ravi ei tohi uuesti alustada, kui arst on selle lõpetanud.

##### **Samuti pöörduge otsekohe arsti poole, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:**

- väsimus, nõrkus, hingeldus, joobnud tunne ja/või südamepekslemine. Need võivad olla aneemia sümptomid (punaste vererakkude hulga vähenemine).
- minestus;
- valulik liigesepõletik, kõrge sagedamini labajalas (podagra);
- probleemid silmanägemisega;
- verejooks pärakust;
- näo turse.

Kõrvaltoimete esinemissagedus INCIVO kasutamisel on antud alljärgnevalt.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- punaste vereliblede väike hulk (aneemia);
- iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine;
- pärasoole või päraku veenide turse (hemorroidid), valu pärakus või pärasooles;
- nahalööve ja naha sügelus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 10-st):

- seeninfektsioon suus;
- vereliistakute väike hulk, lümfotsüütide (teatud tüüpi valged verelibled) hulga vähenemine, kilpnäärme aktiivsuse vähenemine, kusihaape sisalduse suurenemine veres, kaaliumi sisalduse vähenemine veres, bilirubiini sisalduse suurenemine veres;
- maitsetundlikkuse muutused;
- minestamine;

- sügelus pärahus või selle ümbruses, verejooks pärassoolest või pärahus või selle ümbrusest, pärahus limaskestast väike lõhe, mis võib põhjustada valu ja/või veritsemist soole tühjenemisel;
- unane, lõhenenud, kuiv, ketendav nahk (ekseem), lööve punane, lõhenenud, kuiva, ketendava nahaga (eksfoliativne lööve);
- paistes nägu, käte ja/või jalgade paistetuse (turse);
- ravimi maitse muutus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 100-st):

- kreatiniini sisalduse suurenemine veres;
- valulik liigesepõletik, kõige sagedamini labajalas (podagra);
- silmapõhja (reetina) kahjustus;
- pärahus ja pärassoole põletik;
- kõhunäärme põletik;
- tugev lööve, millega võivad kaasneda palavik, kurnatus, näo või lümfisõlmede turse eosinofiilide (teatud tüüpi valged verelibled) hulga suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele (reaktsioon, mida nimetatakse DRESS-ks);
- nõgestõbi (urtikaaria);
- dehüdratsioon. Dehüdratsiooni nähtudeks ja sümptomiteks on janu tugevumine, suukuivus, urineerimissageduse või uriini hulga vähenemine, uriini tume värvus. On võimalik, et INCIVO kombineeritud ravi ajal säilitatakse organismis piisav vedelike sisaldus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 1 000-st)

- laiaulatuslik tugev lööve ketendava nahaga, millega võivad kaasneda palavik, gripilaadsed sümptomid, villid suus, silmades ja/või suguelunditel (Steven-Johnsoni sündroom).

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [Välis s](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Vaadake ka alfapeginterferooni ja ribaviriini pakendi infolehtedelt nende ravimite kõrvaltoimeid.

## 5. Kuidas INCIVO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg lõpeb selle kuu viimasele päevale.

INCIVO tablette tuleb hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Iga pudel sisaldab ühte või kahte kuivatusaine pakikest, mis hoiab tabletid kuivana. Ärge eemaldage seda kuivatusainet pudelist. See ei ole söödav.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida INCIVO sisaldab

Toimeaine on telapreviir. Üks INCIVO tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

Abiained on:

*Tableti sisu*

hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba), mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumlaaurüülsulfaat, kroskarmelloosnaatrium, naatriumstearüülfumaraat

*Tableti kate*

polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172)

**Kuidas INCIVO välja näeb ja pakendi sisu**

Õhukese polümeerikattega tablett. Kollased kapslikujulised ligikaudu 20 mm pikkused tabletid, mille ühel küljel on märgistus „T375“.

INCIVO on saadaval 1 või 4 pudelit sisaldavate pakenditena. Iga pudel sisaldab ühte või kahte padjakest, mis hoiab tabletid kuivana (kuivatusaine).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**Tootja**

Janssen-Cilag SpA,

Via C. Janssen,

04100 Borgo San Michele,

Latina, Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 489 94 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.

Kvíčla Engliše 3201/06

CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov

Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.

Nagyenyed u. 8-14

H-Budapest, 1123

Tel: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

DK-3460 Birkerød

Tlf: +45 45 94 82 82

**Malta**

AM MANGION LTD.

Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta

MT-Ħal-Luqa LQA 6000

Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Island**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2134-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud** {KK/AAAA}.

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.