

Tutkimus 106 ja tutkimus 107

Tutkimus 106 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, vaiheen 2 tutkimus tutkimuspotilailla, joiden aiempi hoito pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla alfainterferoni-2b:llä ja ribaviriinilla oli epäonnistunut. T12/PR24-hoitoryhmässä aiemmin relapsin saaneista potilaista, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 89 % (25/28) potilaista ja relapsin esiintyvyys oli 7 %.

Tutkimus 107 oli avoin peräkkäistutkimus (rollover study) vaiheen 2 telapreviiritutkimuksen verrokkiryhmässä hoitoa saaneilla potilailla (lumelääke, pegyloitu alfainterferoni-2a ja ribaviriini), jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta vaiheen 2 tutkimuksessa. T12/PR24-hoitoryhmässä aiemmin relapsin saaneista potilaista, joiden HCV RNA oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 100 % (24/24) potilaista.

Pegyloidun alfainterferoni-2a:n tai -2b:n käyttö

Vaiheen 2a avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa C208 tutkittiin kahdentyyppistä pegyloitua alfainterferonia (2a ja 2b) potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa.

Kaikki tutkimuspotilaat saivat 12 viikon ajan INCIVO-hoitoa yhdistelmänä pegyloidusta alfainterferonista ja ribaviriinista koostuvan vakiohoidon kanssa. Tutkimuspotilaat satunnaistettiin yhteen neljästä tutkimusryhmästä:

- 750 mg INCIVOa 8 tunnin välein yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n annosten 180 µg/viikossa ja ribaviriiniannosten 1000 tai 1200 mg/vrk kanssa
- 750 mg INCIVOa 8 tunnin välein yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2b:n annosten 1,5 µg/kg/viikossa ja ribaviriiniannosten 800 tai 1200 mg/vrk kanssa
- 1125 mg INCIVOa 12 tunnin välein yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n annosten 180 µg/viikossa ja ribaviriiniannosten 1000 tai 1200 mg/vrk kanssa
- 1125 mg INCIVOa 12 tunnin välein yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2b:n annosten 1,5 µg/kg/viikossa ja ribaviriiniannosten 800 tai 1200 mg/vrk kanssa

Pegyloitua alfainterferoni-2a:ta/pegyloitua alfainterferoni-2b:tä ja ribaviriinia käytettiin niiden valmisteyhteenvetön mukaisesti.

Viikolla 12 INCIVO-hoito päättyi ja tutkimuspotilaat jatkoivat pelkän vakiohoidon käyttöä. Pegyloitua alfainterferoni-2a:ta saaneessa yhdistetyssä ryhmässä 73,8 % potilaista (59/80) täytti lyhennetyt, 24 viikon, pegyloidun interferoni-/ribaviriinihoidon kriteerit (HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikossa 4 viikkoon 20) verrattuna 61,7 %:iin potilaista (50/81) pegyloitua alfainterferoni-2b:tä saaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä.

Taulukko 14. Yhdistetty vasteen saaneiden määrä: Tutkimus C208

| | T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N | T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Hoitotulos | | |
| Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) ^a | 83,8 (67/80) | 81,5 (66/81) |
| Virologisen vasteen menetys | 5 (4/80) | 12,3 (10/81) |
| Relapsi | 8,1 (6/74 ^b) | 4,2 (3/71 ^b) |

T12/P(2a)R48: INCIVO-hoitoa 12 viikon ajan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikkoa

T12/P(2b)R48: INCIVO-hoitoa 12 viikon ajan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni -2b:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikkoa

^aeron 95 %:n luottamusväli oli (-10,8, 12,1)

^b Nimittäjänä käytettiin niiden potilaiden määrää, joilla ei ollut havaittavissa olevia HCV RNA -pitoisuuksia hoidon lopussa

Tiedot pitkäaikaisesta tehosta

Tutkimus 112 (EXTEND)

Kolme vuotta kestänyt jatkotutkimus tutkimuspotilailla, jotka saivat pitkäkestoisen virologisen vasteen INCIVOon perustuvan hoito-ohjelman yhteydessä, osoitti, että > 99 %:lla (122/123) tutkimuspotilaista pitkäkestoisen virologisen vasteen status säilyi koko seuranta-ajan (seuranta-ajan keston mediaani 22 kuukautta).

Teho HCV-/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavilla aikuisilla

Tutkimus 110

Tutkimus 110 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, vaiheen II tutkimus kroonista genotyypin 1 HCV/HIV-yhteisinfektiota sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa C-hepatiittiin. Potilaat joko eivät saaneet antiretroviraalista hoitoa (CD4-määrä ≥ 500 solua/mm³) tai sairastivat stabiilia hoitotasapainossa olevaa HIV-infektiota (HIV RNA < 50 kopiota/ml, CD4-määrä ≥ 300 solua/mm³), kun hoitona käytettiin efavirensiä tai atatsanaviiria/ritonaviiria yhdistelmänä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja emtrisitabiinin tai lamivudiinin kanssa. Potilaat satunnaistettiin 12 viikkoa kestävään INCIVO-hoitoon (750 mg 8 tunnin välein, jos annos otetaan yhdistelmänä atatsanaviirin/ritonaviirin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja emtrisitabiinin tai lamivudiinin kanssa, TAI 1125 mg 8 tunnin välein, jos annos otetaan efavirensin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja emtrisitabiinin kanssa) tai lumelääkehoitoon. Kaikki potilaat saivat pegyloitua alfainterferoni-2a:ta ja ribaviriinia 48 viikon ajan. Kaikkiaan 60 potilaasta viisikymmentäviisi sai ribaviriinia vakioannoksina 800 mg/vrk ja muut 5 potilasta saivat painoon perustuvan ribaviriiniannoksen. T12/PR48-hoito-ohjelmassa 3 tutkimuspotilaalla (8 %) oli lähtötilanteessa prekirroosi ja 2 tutkimuspotilaalla (5 %) oli kirroosi. Pbo/PR-hoito-ohjelmassa 2 tutkimuspotilaalla (9 %) oli lähtötilanteessa prekirroosi ja yhdelläkään tutkimuspotilaalla ei ollut lähtötilanteessa kirroosia. Taulukossa 15 esitetään vasteen ilmaantuvuus hoitoryhmissä T12/PR48 ja Pbo/PR48. Vasteen saaneita oli Pbo/PR-hoito-ohjelmassa enemmän kuin muissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin pegyloitua interferonia toisena kahdesta lääkkeestä (aiemmin pitkäkestoisen vasteen saaneita < 36 %).

| Hoitotulos | T12/PR48 % (n/N) | Pbo/PR % (n/N) |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Pitkäkestoisen virologisen vasteen (SVR12) saaneet ^a | 74 % (28/38) | 45 % (10/22) |
| Efavirensiin perustuvaa hoitoa saaneet potilaat | 69 % (11/16) | 50 % (4/8) |
| Atatsanaviiriin/ritonaviiriin perustuvaa hoitoa saaneet potilaat | 80 % (12/15) | 50 % (4/8) |
| Potilaat, jotka eivät saaneet antiretroviraalista hoitoa | 71 % (5/7) | 33 % (2/6) |

T12/PR48: INCIVO-hoito 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 48 viikon ajan. Pbo/PR: lumelääke 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 48 viikon ajan

^a HCV RNA < 25 IU/ml viikon 12 seuranta-ajankohtana

Tutkimus HPC3008

Tutkimus HPC3008 oli avoin vaiheen 3b tutkimus kroonista genotyypin 1 HCV/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet hoitoa C-hepatiittiin tai jotka eivät olleet saaneet pitkäkestoista virologista vastetta aiempaan pegyloidulla alfainterferonilla (2a tai 2b) ja ribaviriinilla toteutettuun hoitoon (mukaan lukien potilaat, joilla oli aiemmin esiintynyt relapsi tai osittainen vaste tai ei ollut esiintynyt vastetta). Potilaiden seulontatuloksen piti olla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ja CD4-määrä > 300 solua/mm³. Potilaat saivat INCIVO-hoitoa annoksina 750 mg 8 tunnin välein, lukuun ottamatta efavirensipohjaista hoitoa saaneita potilaita, joiden INCIVO-annostus oli 1125 mg 8 tunnin välein. Potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai joilla oli aiemmin esiintynyt relapsi ja joilla ei ollut kirroosia ja saavuttivat nopean pitkäkestoisen virologisen vasteen (eRVR), saivat 12 viikon ajan hoitona INCIVOon ja pegyloidun alfainterferoni-2a:n

yhdistelmää sekä ribaviriinia, minkä jälkeen he saivat 12 viikon ajan hoitona pegyloitua alfainterferoni-2a:ta ja ribaviriinia (hoidon kokonaiskesto 24 viikkoa). Potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai joilla oli aiemmin esiintynyt relapsi ja jotka eivät saavuttaneet nopeaa pitkäkestoista virologista vastetta (eRVR), tai jotka olivat saaneet aiemmin osittaisen vasteen tai eivät olleet saaneet vastetta, sekä kaikki kirroosia sairastaneet potilaat saivat 12 viikon ajan hoitona INCIVOn ja pegyloidun alfainterferoni-2a:n yhdistelmää sekä ribaviriinia, minkä jälkeen he saivat 36 viikon ajan hoitona pegyloitua alfainterferoni-2a:ta ja ribaviriinia (hoidon kokonaiskesto 48 viikkoa). Kaikki potilaat saivat ribaviriinia vakioannoksina 800 mg/vrk. Antiretrovirushoitona käytettiin efavirensiä, atatsanaviiria/ritonaviiria, raltegraviiria, etraviriiniä tai darunaviiria/ritonaviiria yhdistelmänä tenofoviirin tai abakaviirin ja joko lamivudiinin tai emtrisitabiinin kanssa.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida INCIVOn, pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin antiviraalista tehoa HCV/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavilla potilailla, mitä mitattiin pitkäkestoisella virologisella vasteella (SVR12).

Tutkimukseen mukaan otettujen 162 potilaan iän mediaani oli 46 vuotta (vaihteluväli: 20–67 vuotta); 78,4 % potilaista oli miehiä, 6,8 %:lla painoindeksi oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 4,3 % oli musta- tai hispanialaisia, 1,9 % oli aasialaisia, 87,0 %:lla lähtötilan HCV RNA -pitoisuus oli $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$, 17,3 %:lla oli maksan fibrotisoitumista (prekirroosi), 13,0 %:lla oli kirroosi, 65,6 %:lla oli HCV-genotyyppi 1a, 33,8 %:lla oli HCV-genotyyppi 1b, 39,5 % (n = 64) ei ollut aiemmin saanut HCV-infektioon hoitoa, 17,9 %:lla (n = 29) oli aiemmin esiintynyt relapsi, 11,1 % (n = 18) oli saanut aiemmin osittaisen vasteen, 31,5 % (n = 51) ei ollut aiemmin saanut vastetta. Lähtötilan CD4-solun määrän mediaani (vaihteluväli) oli 651 (277–1551 solua/mm³).

Taulukossa 16 esitetään aiemmin hoitamattomien ja aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden vasteet alaryhmittäin (aiemmin hoitamattomat, aiempi relapsi ja ei aiempaa vastetta).

| Taulukko 16. Genotyypin 1 HCV/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavien aikuispotilaiden hoitotulos (tutkimus HPC3008) | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Hoitotulos | Aiemmin hoitamattomat N = 64 % (n/N) | Aiempaa hoitoa saaneet potilaat alaryhmittäin | |
| | | Aiempi relapsi N = 29 % (n/N) | Ei aiempaa vastetta^a N = 69 % (n/N) |
| Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR12) | 64,1 % (41/64) | 62,1 % (18/29) | 49,3 % (34/69) |
| HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 | 57,8 % (37/64) | 48,3 % (14/29) | 42,0 % (29/69) |
| Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 | 83,8 % (31/37) | 92,9 % (13/14) | 89,7 % (26/29) |
| Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus ei ollut havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 | 37,0 % (10/27) | 33,3 % (5/15) | 20,0 % (8/40) |

| Pitkäkestoisen virologisen vasteen (SVR) esiintyvyys sen mukaan, oliko potilaalla kirroosi | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Potilaalla ei kirroosia | 65,5 % (38/58) | 61,5 % (16/26) | 52,6 % (30/57) |
| Potilaalla kirroosi | 50,0 % (3/6) | 66,7 % (2/3) | 33,3 % (4/12) |
| Hoitotulos potilailla, jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta (SVR12) | | | |
| Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana ^b | 21,9 % (14/64) | 3,4 % (1/29) | 37,7 % (26/69) |
| Relapsi ^c | 8,9 % (4/45) | 5,3 % (1/19) | 8,1 % (3/37) |
| Muu ^d | 7,8 % (5/64) | 31,0 % (9/29) | 8,7 % (6/69) |

^a Ei aiempaa vastetta saaneissa on mukana osittaisen vasteen aiemmin saaneet ja ei aiempaa vastetta saaneet.

^b Hoidonajaksi virologiseksi epäonnistumiseksi määriteltiin virologisesta syystä tapahtunut hoidon lopettaminen siitä koskevien kriteerien täyttymisen vuoksi ja/tai virologisen vasteen menetys.

^c Relapsi määriteltiin HCV RNA -pitoisuudeksi ≥ 25 IU/ml seurantajakson aikana sen jälkeen, kun HCV RNA -pitoisuus oli ollut < 25 IU/ml hoidon suunniteltuna päättymisajankohtana eikä potilas saavuttanut pitkäkestoista virologista vastetta (SVR12).

^d Muissa ovat mukana potilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus on havaitsemisrajan yläpuolella hoidon toteutelluna päättymisajankohtana, mutta joilla ei tapahtunut virologisen vasteen menetystä, sekä potilaat, joiden HCV-RNA -arvio puuttui suunniteltuna seuranta-ajankohtana.

Maksansiirron saaneet potilaat

Tutkimus HPC3006 oli avoin, vaiheen 3b tutkimus aiemmin hoitamattomilla ja aiempaa hoitoa saaneilla kroonista genotyyppiin 1 HCV- infektiota sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet ensimmäisen maksansiirron ja käyttivät immunosuppressiivisena hoitona takrolimuusia tai siklosporiini A:ta vakioannoksina. Yhdelläkään potilaalla ei ollut maksasiirteen kirroosia. Potilaat saivat INCIVO-hoitoa annostuksella 750 mg 8 tunnin välein. Kaikkien potilaiden hoito aloitettiin ribaviriiniannoksella 600 mg/vrk ja pegyloidun alfainterferoni-2a:n annoksella 180 mikrog/viikossa. Kaikki potilaat saivat 12 viikon ajan INCIVOa yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, minkä jälkeen hoito jatkui 36 viikon ajan pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmällä (hoidon kokonaiskesto 48 viikkoa).

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida INCIVOn, pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin antiviraalista tehoa HCV-infektiota sairastavilla maksansiirtopotilailla, mitä mitattiin pitkäkestoisella virologisella vasteella (SVR12).

Tutkimukseen mukaan otettujen 14 potilaan iän mediaani oli 56 vuotta (vaihteluväli: 43–68 vuotta), potilaista 91,9 % oli miehiä, 24,3 %:lla painoindeksi oli ≥ 30 kg/m², 1,4 % oli mustaihaisia, 95,9 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuus oli $\geq 800\,000$ IU/ml, 10,8 %:lla oli maksan fibroosioitumista (prekirroosi), yhdelläkään potilaalla ei ollut kirroosia, 38,9 %:lla oli HCV-genotyyppi 1a, 58,3 %:lla oli HCV-genotyyppi 1b, 2,8 %:lla oli HCV-genotyyppi 1d, 21,6 %:lla oli IL28B-genotyyppi CC, 54,1 %:lla oli IL28B-genotyyppi CT, 24,3 %:lla oli IL28B-genotyyppi TT; 28,4 % (n = 21) ei ollut aiemmin saanut hoitoa HCV-infektioon, 71,6 % (n = 53) oli saanut aiempaa hoitoa (14,9 %:lla [n = 11] oli esiintynyt aiemmin relapsi, 40,5 % (n = 30) ei ollut aiemmin saanut vastetta, 16,2 % [n = 12] ei voitu luokitella), ajan mediaani maksansiirrosta oli 2,5 vuotta (vaihteluväli: 0,6–9,5 vuotta); 67,6 % (n = 50) sai takrolimuusia, 32,4 % (n = 24) sai siklosporiini A:ta.

Taulukossa 17 esitetään aiemmin hoitamattomien ja aiempaa hoitoa saaneiden kroonista genotyyppiin 1 HCV-infektiota sairastavien maksansiirtopotilaiden kokonaisvasteluvut alaryhmittäin (takrolimuusia tai siklosporiini A:ta saaneet potilaat).

| Taulukko 17. Genotyypin 1 HCV-infektiota sairastavien maksansiirtopotilaiden hoitotulos (tutkimus HPC3006) | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hoitotulos | Takrolimuusia saaneet potilaat N = 50 % (n/N) | Siklosporiini A:ta saaneet potilaat N = 24 % (n/N) | Kaikki potilaat N = 74 % (n/N) |
| Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR12) | 66 % (33/50) | 83 % (20/24) | 72 % (53/74) |
| Hoitotulos potilailla, jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta (SVR12) | | | |
| Kaikki potilaat | | | |
| Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana ^a | 12 % (6/50) | 8 % (2/24) | 11 % (8/74) |
| Relapsi ^b | 11 % (4/37) | 0 | 7 % (4/56) |
| Muu ^c | 14 % (7/50) | 8 % (2/24) | 12 % (9/74) |

^a Hoidonajaksi virologiseksi epäonnistumiseksi määriteltiin virologisesta syystä tapahtunut hoidon lopettaminen sitä koskevien kriteerien täytymisen vuoksi tai virologisen vasteen menetys. On syytä huomata, että tällä hoitotulosanalyysissä on huomioitu hoidon lopettamista koskevat todelliset virologiset kriteerit eli altistus- ja altistustietoihin perustuvat kriteerit, eikä matemaattisia eli HCV RNA -tiedoista saatuja hoidon lopettamista koskevia kriteerejä.

^b Relapsi määriteltiin havaittavissa olevaksi HCV RNA -pitoisuudeksi plasmassa hoidon suunnitellusta päättymisajankohdasta eteenpäin sen jälkeen, kun HCV RNA -pitoisuus oli ollut < 25 IU/ml HCV-hoidon suunnitelluna päättymisajankohtana eikä potilas saavuttanut pitkäkestoista virologista vastetta (SVR12). Nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joiden HCV RNA -pitoisuus oli < 25 IU/ml hoidon suunnitelluna päättymisajankohtana, tai joiden HCV RNA -mittaus tulos puuttui hoidon suunnitelluna päättymisajankohtana ja HCV RNA -pitoisuus oli < 25 IU/ml hoidon suunnitelluna päättymisajankohtana alkaneen seuranta-ajan aikana.

^c Muissa ovat mukana potilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan yläpuolella hoidon todellisena päättymisajankohtana, mutta jotka eivät täyttäneet hoidonajaksi virologisen vasteen menetyksen kriteerejä, sekä potilaat, joiden HCV-RNA -mittaus tulos puuttui suunnitellun seuranta-ajankohtana.

QT-aikaa selvittäneet kliiniset tutkimukset

Kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkkeellä ja vaikuttavalla vertailuvalmisteella tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin vaikutusta QT-aikaan, eikä telapreviirimonoterapiaan annoksilla 750 mg 8 tunnin välein liittynyt kliinisesti merkityksellistä vaikutusta QTcF-aikaan. Toisessa näistä tutkimuksista arvioitiin 1875 mg:n telapreviiriannoksia 8 tunnin välein annettuna, ja lumelääkekorjattu suurin keskimääräinen QTcF-ajan pidentymä oli 8,0 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 5,1–10,9). Tässä tutkimuksessa käytettyjen 8 tunnin välein annettujen 1875 mg:n telapreviiriannosten yhteydessä pitoisuudet plasmassa olivat verrattavissa pitoisuuksiin HCV-infektiopotilailla, jotka saivat 750 mg telapreviiriä 8 tunnin välein yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla tutkimuspotilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset INCIVON käyttöä kaikkien pediatristen potilasryhmien kroonisen C-hepatiitin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

3.2 Farmakokinetiikka

Telapreviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja kroonista HCV-infektiota sairastavilla tutkimushenkilöillä. Telapreviiri voidaan ottaa suun kautta ruokailun yhteydessä 375 mg:n tabletteina, 1125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Vaihtoehtoisesti telapreviiri voidaan ottaa suun kautta ruokailun yhteydessä 375 mg:n tabletteina, 750 mg 8 tunnin välein 12 viikon ajan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Altistus

telapreviirille on suurempi yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa kuin telapreviiria yksinään käytettäessä.

Altistus telapreviirille on samankaltainen yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin tai pegyloidun alfainterferoni-2b:n ja ribaviriinin kanssa käytettynä.

Imeytyminen

Telapreviiri on suun kautta otettuna hyödynnettävissä ja se imeytyy todennäköisimmin ohutsuolessa, eikä koolonissa tapahtuvasta imeytymisestä ole näyttöä. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan yleensä 4–5 tunnin kuluttua telapreviirikerta-annoksen jälkeen. *In vitro* -tutkimukset ihmisen Caco-2-soluilla viittasivat siihen, että telapreviiri on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti.

Telapreviirialtistus oli samankaltainen riippumatta siitä, annettiin kokonaisvuorokausiannos 2 250 mg 750 mg:n annoksina 8 tunnin välein vai 1125 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa. Telapreviirin vakaan tilan altistuksen populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella annostusten 1125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vs. 750 mg 8 tunnin välein pienimmän neliösumman suhteen geometrinen keskiarvo (90 %:n luottamusväli) oli $AUC_{24,ss}$ -arvolle 1,08 (1,02; 1,13), $C_{trough,ss}$ -arvolle 0,878 (0,827; 0,930) ja $C_{max,ss}$ -arvolle 1,18 (1,12; 1,24).

Altistus telapreviirille suureni 20 % runsasrasvaisen kaloripitoisen aterian jälkeen (56 g rasvaa, 928 kcal) verrattuna kaloriarvoltaan vakioituun normaaliateriaan (21 g rasvaa, 533 kcal). Kun verrataan lääkkeen ottamista kaloriarvoltaan vakioituun normaaliaterian altistus (AUC) pieneni 73 %, kun telapreviiri otettiin tyhjään mahaan, 26 % pienikalorisen, erittäin proteiinipitoisen aterian jälkeen (9 g rasvaa, 260 kcal) ja 39 % vähäkalorisen vähärasvaisen aterian jälkeen (3,6 g rasvaa, 249 kcal). Telapreviiri on tämän vuoksi otettava ruokailun yhteydessä.

Jakautuminen

Noiin 59–76 % telapreviiristä sitoutuu plasman proteiineihin. Telapreviiri sitoutuu pääasiassa happamaan alfa 1 -glykoproteiiniin ja albumiiniin.

Tyypillisen näennäisen jakaantumistilavuuden (V_d) arvioitiin olevan suun kautta tapahtuneen annon jälkeen 252 l, ja yksilöiden välinen vaihtelu oli 72,2 %.

Biotransformaatio

Telapreviiri metaboloituu laajasti maksassa hydrolysoitumalla, oksidaation kautta ja pelkistymällä. Ulosteissa, plasmassa ja virtsassa havaittiin useita metaboliitteja. Suun kautta toistuvasti annettuna telapreviirin R-diastereoisomeerin (30 kertaa heikommin aktiivinen), pyratsiinikarboksyylihapon ja telapreviirin erään alfa-ketoamidisidoksen kautta pelkistyneen metaboliitin (ei aktiivinen) todettiin olevan telapreviirin pääasialliset metaboliitit.

CYP3A4 vastustettiin telapreviirin metaboliasta. Myös muita entsyymejä, kuten aldo-ketoreduktaaseja ja muita proteolyttisiä entsyymejä, on mukana metaboliassa. Tutkimukset ihmisen rekombinantilla CYP-entsyymeillä osoitti, että telapreviiri oli CYP3A4-estäjä, ja telapreviirin todettiin aiheuttavan ihmisen maksan mikrosomeissa CYP3A4:n aika- ja pitoisuusriippuvaista estymistä. Telapreviirin ei havaittu olennaisesti estävän CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP2E1-isoentsyymejä *in vitro*. Telapreviirin ei havaittu olennaisesti indusoivan CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C- ja CYP3A-isoentsyymejä *in vitro*.

Telapreviiristä aiheutuvaa aineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien induktiota ei voida kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta (esim. essitalopraamilla, tsolpideemillä, etinyyliestradiolilla) saatujen tulosten perusteella sulkea pois.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että telapreviiri ei ole UGT1A9:n eikä UGT2B7:n estäjä. *In vitro* -tutkimukset rekombinantilla UGT1A3:lla viittasivat siihen, että telapreviiri saattaa estää tätä entsyymiä. Tämän kliininen merkitys on epävarma, koska telapreviirin antaminen buprenorfiinikerta-annoksen (buprenorfiini on UGT1A3:n osittainen substraatti) kanssa terveille aikuisille tutkittaville ei johtanut suurentuneeseen buprenorfiinialtistukseen. Telapreviirin ei havaittu estävän

alkoholidehydrogenaasia oleellisesti *in vitro*. Riittävän suuria pitoisuuksia ei kuitenkaan testattu, jotta suolistossa tapahtuva estyminen voitaisiin sulkea pois.

Telapreviirin ja VRT-127394:n on havaittu suppressoivan CAR-, PXR- ja Ah-tumareseptorien säätelemiä CYP-entsyymejä ihmisen hepatosyyteissä *in vitro*. CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2D6:n, CYP2C19:n sekä UGT1A1:n, UGT2B7:n ja UGT1A3:n substraateilla tehdyt kliiniset yhteisvaikutustutkimukset eivät osoittaneet *in vitro* havaitulla suppressiolla olevan kliinisesti oleellisia vaikutuksia. Mahdollista kliinistä vaikutusta muihin samojen tumareseptorien säätelemiin entsyymeihin ja kuljettajiin (esim. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP1) ei tunneta.

Kuljettajat

In vitro -tutkimukset osoittivat, että telapreviiri on OATP1B1:n ja OATP2B1:n estäjä.

Telapreviirin ei havaittu estävän orgaanisten kationien kuljettajaproteiinia OCT2 oleellisesti *in vitro*.

Telapreviiri on MATE (multidrug and toxin extrusion) -kuljettajaproteiinien MATE1 ja MATE2-K heikko estäjä *in vitro*. IC₅₀-arvo MATE1-proteiinia vastaan on 28,3 µM and MATE2-K-proteiinia vastaan 32,5 µM. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tiedetä.

Eliminaatio

Terveille koehenkilöille suun kautta annetun 750 mg:n ¹⁴C-telapreviirikerta-annoksen antamisen jälkeen 90 % kokonaisradioaktiivisuudesta todettiin ulosteissa, virtsassa ja uloshengitysilmassa 96 tunnin aikana annoksen jälkeen. Annetusta radioaktiivisesta annoksesta keskimäärin noin 82 % todettiin ulosteissa, 9 % uloshengitysilmassa ja 1 % virtsassa. Ulosteissa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta 31,8 % oli muuttumatonta ¹⁴C-telapreviiriä ja 18,7 % VRT-127394:ää.

Näennäisen kokonaispuhdistuman (Cl/F) arvioitiin olevan suun kautta tapahtuneen annon jälkeen 32,4 l/h, ja yksilöiden välinen vaihtelu oli 27,2 %. Eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 750 mg:n telapreviirikerta-annoksen jälkeen noin 4,0–4,7 tuntia. Efektiivinen puoliintumisaika on vakaassa tilassa noin 9–11 tuntia.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Altistus (AUC) telapreviirille suureni hieman enemmän kuin suhteessa annokseen ruokailun yhteydessä annetun 375–1875 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen, mahdollisesti metaboliareittien saturoitumisen tai efflux-kuljetusmekanismien seurauksena.

Annoksen suurentaminen moniannostutkimuksessa 750 mg:sta 8 tunnin välein 1875 mg:aan 8 tunnin välein suurensi telapreviiri-altistusta vähemmän kuin suhteessa annokseen (eli noin 40 %).

Erityispopulaatioita

Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista ei ole tällä hetkellä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Telapreviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin 750 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen HCV-negatiivisilla potilailla, jotka sairastivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min). Telapreviirin keskimääräinen C_{max} oli 10 % ja AUC 21 % suurempi terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Telapreviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A, pisteet 5–6) sairastavien altistus telapreviirille oli vakaassa tilassa 15 % pienempi terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B, pisteet 7–9) sairastavien altistus telapreviirille oli vakaassa tilassa 46 % pienempi terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Sitoutumattomien telapreviiripitoisuuksien vaikutusta ei tiedetä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Sukupuoli

Tutkimuspotilaan sukupuolen vaikutusta telapreviirin farmakokinetiikkaan arvioitiin INCIVOlla tehtyjen vaiheen 2 ja 3 tutkimusten populaatiofarmakokineettisten tietojen avulla. Sukupuolella ei todettu olevan olennaista vaikutusta.

Rotu

INCIVON populaatiofarmakokineettinen analyysi HCV-infektiopotilailla osoitti, että telapreviirialtistus oli samanlainen mustaihoisilla/afroamerikkalaisilla ja valkoihoisilla.

Iäkkäät

INCIVON käytöstä vähintään 65-vuotiaiden HCV-potilaiden hoitoon on vähän farmakokineettistä tietoa ja yli 70-vuotiaista potilaista ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintoksisuus ja/tai -farmakologia

Telapreviiriin liittyi rotilla ja koirilla korjaantuvaa veren punasoluparametrien pienene mistä, mihin liittyi regeneratiivinen vaste. Sekä rotilla että koirilla havaittiin useimmissa tutkimuksissa ASAT-/ALAT-arvojen suurenemista eivätkä suurentuneet ALAT-arvot normalisoituivat rotilla toipumisen jälkeen. Maksan histopatologiset löydökset olivat samankaltaisia sekä rotilla että koirilla tehdyissä tutkimuksissa eivätkä kaikki vaikutukset hävinneet toipumisen jälkeen. Telapreviiri aiheutti rotille (mutta ei koirille) rappeuttavia kivesmuutoksia, jotka olivat korjaantuvia eivätkä vaikuttaneet hedelmällisyyteen. Altistus oli eläinfarmakologisissa ja toksisuustutkimuksissa yleensä vähäistä ihmisellä esiintyviin arvoihin nähden.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Telapreviirin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Telapreviiristä tai sen pääasiallisesta metaboliitista ei aiheutunut DNA-vaurioita vakioiduissa mutageenisuus testisarjoissa metabolisen aktivaation yhteydessä ja sen puuttuessa.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Rotilla tehdyissä kokeissa telapreviiri ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

Alkion ja sikiön kehitys

Telapreviiri läpäisee istukan helposti sekä rotalla että hiirellä, jolloin sikiön ja emon altistuksen suhde on 19–50 %. Telapreviirillä ei todettu teratogeenisuutta rotalla tai hiirellä. Rotalla tehdyssä hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa elinkyvyyttömiä hedelmöityneitten munasolujen todettiin lisääntyneen. Eläimille annetusta annostuksesta ei saatu altistusmarginaalia ihmisestä verrattavissa olevaan altistukseen.

Erittyminen maitoon

Kun telapreviiriä annettiin rotille laktaation aikana, telapreviirin ja sen pääasiallisen metaboliitin pitoisuus maitoon havaittiin olevan maidossa suuremmat kuin plasmassa. Telapreviirille kohdussa altistuneiden rotanpoikasten syntymäpainon todettiin olevan normaali. Kun rotanpoikasia ruokittiin telapreviirihoitoa saaneen emon maidolla, poikasten painon lisääntyminen oli kuitenkin normaalia vähäisempää (todennäköisesti maun vastenmielisyyden vuoksi). Rotanpoikasten painonkehitys normalisoitui vieroituksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

hypromelloosiasetaattisukkinaatti
kalsiumvetyfosfaatti (vedetön)

mikrokiteinen selluloosa
vedetön kolloidinen piidioksidi
natriumlauryylisulfaatti
kroskarmelloosinatrium
natriumstearyylifumaraatti

Tabletin kalvopäällyste

polyvinyylialkoholi
makrogoli
talkki
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Älä poista kuivausainetta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE-purkki), jossa 42 kalvopäällysteistä tablettia ja joka on suljettu lapsiturvallisella polypropeenisulkimella (PP-suljin) ja induktiosinettitiivisteellä. Purkki sisältää (yhden tai kaksi pussia) kuivausainetta.

INCIVOa on saatavana 1 purkin (yhteensä 42 kalvopäällysteistä tablettia) tai 4 purkkia (yhteensä 168 kalvopäällysteistä tablettia) sisältävinä pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/001 4 purkin pakkaus
EU/1/11/720/002 1 purkin pakkaus

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen
IT-04100 Borgo San Michele
Latina, Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempiä päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltija sopii lopullisesta koulutusmateriaalista kansallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että se toimittaa koulutusmateriaalin kaikille INCIVO-valmistetta mahdollisesti määrääville tai käyttäville lääkäreille. Koulutusmateriaali sisältää seuraavat tiedot:

- valmisteyhtenveto
- pakkausseloste
- tiedot lääkärille

Lääkärin tietojen tulee sisältää seuraavat keskeiset osat:

- Vaiheen 2 ja 3 tutkimuksista kerätyt turvallisuustiedot, jotka koskevat ihottumaa ja vaikeita haittavaikutuksia ihossa
- Ihottuman ja vaikeiden ihoreaktioiden ilmaantuvuus

- Ihottuman ja vaikeiden ihoreaktioiden luokitus ja hallinta, ja etenkin kriteerit, joiden mukaan telapreviirihoitoa ja muita hoitoja jatketaan tai jotka edellyttävät niiden lopettamista.
- Eriasteisia ihottumia esittävät kuvat

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO (1 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiriä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

incivo 375 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI (1 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiriä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTORIITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä oista kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO (4 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiriä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

168 kalvopäällysteistä tablettia (4 purkkia, joissa kussakin 42 tablettia)
Purkkeja ei saa myydä yksittäin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVUUTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottaville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

incivo 375 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI (4 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTORIITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä poista kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit telapreviiri

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä INCIVO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat INCIVOa
3. Miten INCIVOa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. INCIVOn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä INCIVO on ja mihin sitä käytetään

INCIVO tehoaa C-hepatiitti-infektioita aiheuttavaan virukseen ja sitä käytetään kroonisen C-hepatiitti-infektion hoitoon aikuispotilailla (18–65-vuotiailla) yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. INCIVO sisältää aineita nimeltä telapreviiri ja se kuuluu NS3-4A-proteasiin estäjiksi kutsuttuun lääkeryhmään. NS3-4A-proteasiin estäjät vähentävät hepatiitti C-virusten määrää elimistössäsi. INCIVOa ei saa ottaa yksinään, vaan sitä on käytettävä yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, jotta hoito tehoaa. INCIVOa voidaan käyttää potilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti-infektio ja joita ei koskaan aiemmin ole hoidettu, tai sitä voidaan käyttää potilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti-infektio ja jotka ovat aiemmin saaneet interferonipohjaista hoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat INCIVOa

Älä ota INCIVOa jos olet allerginen telapreviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Ks. pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin pakkausselosteista niiden käytön vasta-aiheet (esim. raskauteen liittyvät varotoimet miehille ja naisille), koska INCIVOa on käytettävä yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Kysy lääkäriltä, jos olet epävarma tässä pakkausselosteessa mainittujen vasta-aiheiden suhteen.

Älä käytä INCIVOa yhdistelmänä seuraavien lääkkeiden kanssa, koska vaikea-asteisten haittavaikutusten vaara saattaa suurentua ja/tai ne saattavat muuttaa INCIVOn vaikutusta tai käyttämäsi toisen lääkkeen vaikutusta:

| Lääke (vaikuttavan aineen nimi) | Lääkkeen käyttötarkoitus |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| alfutsosiini | eturauhasen liikakasvun oireiden hoito (alfa-1-adrenergisten reseptorien salpaaja) |
| amiodaroni, bepridiili, kinidiini, muut luokan Ia tai III rytmihäiriölääkkeet | tiettyjen sydänsairauksien, esim. sydämen rytmihäiriöiden hoito (rytmihäiriölääkkeet) |
| astemitsoli, terfenadiini | allergiaoireiden hoito (antihistamiinit) |
| rifampisiini | joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoito (mykobakteerilääkkeet) |
| dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini (metyyliergometriini) | migreenin ja päänsäryn hoito (torajyväjohdokset) |
| sisapridi | joidenkin mahavaivojen hoito (ruoansulatuselimistön motiliteettiin vaikuttavat lääkkeet) |
| mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) | rohdosvalmiste ahdistuneisuuden hoitoon |
| atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini | kolesterolipitoisuuden pienentämiseen (HMG CoA-reduktaasin estäjät) |
| pimotsidi | psykkisten sairauksien hoito (neuroleptit) |
| sildenafilii, tadalafiili | Sildenafilia tai tadalafiilia ei saa käyttää keuhkovaltimoiden verenpainetaudiksi kutsutun sydän- ja keuhkotaudin hoitoon. Sildenafilia ja tadalafiilia käytetään myös muihin tarkoituksiin. Ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja INCIVO. |
| ketiapiini | skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikeiden masennustilojen hoito |
| midatsolaami (suun kautta), mafsolaami (suun kautta) | unilääke ja/tai ahdistuneisuuden vähentämiseen (sedatiivinen lääke/unilääke) |
| karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini | epileptisten kohtausten hoito (epilepsialääkkeet) |

Jos käytät jokin edellä mainituista lääkkeistä, kysy lääkäriltä sen vaihtamisesta toiseen lääkkeeseen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat INCIVOa.

INCIVO on otettava yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Siksi on erittäin tärkeää, että luet myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää käyttämästäsi lääkkeestä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Varmista, että tarkistat seuraavat asiat ja kerrot C-hepatiittia hoitavalle lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua.

- Ihottuma
INCIVO-hoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä ihottumaa. Ihottumaan saattaa liittyä kutinaa. Ihottuma on tavallisesti lievää tai keskivaikeaa, mutta ihottuma saattaa olla vakavaa ja/tai hengenvaarallista tai kehittyä sellaiseksi. **Ota heti yhteyttä lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu

ihottumaa tai aiemmin ilmaantunut ihottuma pahenee. Jos lääkäri lopettaa INCIVO-hoidon, sitä ei saa aloittaa uudelleen. **Lue tarkoin tiedot otsikon Ihottuma alla kohdasta 4 Haittavaikutukset.**

- Anemia (veren punasolujen vähyys)
Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy väsymystä, heikotusta, hengästyneisyyttä, outoa epätodellista oloa ja/tai sydämentykytyksen tunnetta. Nämä saattavat olla anemian oireita.
- Sydänsairaudet
Kerro lääkärille, jos sinulla on sydämen vajaatoimintaa, sydämen rytmihäiriötä, hidas sydämen syketaajuus, pitkäsi QT-ajaksi kutsuttu sydämen sähkökäyrässä (EKG) todettu poikkeavuus tai suvussasi on aiemmin esiintynyt sydänsairautta, jota kutsutaan synnynnäiseksi pitkän QT-ajan oireyhtymäksi.
Lääkäri saattaa katsoa lisäseurannan tarpeelliseksi INCIVO-hoidon aikana.
- Maksasairaudet
Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin muu maksasairaus, kuten maksan vajaatoiminta. Oireita voivat olla ihon tai silmien keltaisuus (ikterus), mahan (askites) tai jalkojen turpoaminen nesteen kertymisen seurauksena ja verenvuoto ruokatorven turvonneista verisuonista (suonikohjuista). Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä, voitko käyttää INCIVOa.
- Infektiot
Kerro lääkärille, jos sinulla on B-hepatiitti-infektio, jotta lääkäri voi päättää, sopiiko INCIVO-hoito sinulle.
- Elinsiirto
Kerro lääkärille, jos sinulle on tehty tai suunnitellaan maksan tai jonkin muun elimen siirtoa, koska INCIVO-hoito ei ehkä sovi sinulle tällaisessa tilanteessa.

Verikokeet

Lääkäri ottaa sinulta verikokeita ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana:

- selvittääkseen veresi virusmäärän ja sen, onko sinulla sen tyyppinen virus (genotyyppi 1), jonka hoitoon INCIVO sopii. Hoitoasi koskevat päätökset saattavat perustua näiden kokeiden tuloksiin. Lääkäri seuraa hoidon vaikutusta sen alkuvaiheessa sekä virusmäärää veressäsi. Jos hoito ei tehoa, lääkäri saattaa lopettaa hoidon. Jos lääkäri lopettaa INCIVO-hoidon, sitä ei saa aloittaa uudelleen.
- tarkistaakseen onko sinulla anemia (veren punasolujen vähyys).
- tarkistaakseen jotakin verisolumäärässä tai veren kemiallisissa ominaisuuksissa tapahtuneita muutoksia. Nämä voidaan todeta verikokeiden tulosten perusteella. Lääkäri kertoo sinulle näistä. Esimerkkejä ovat verenkuvat, kilpirauhasen (kaulassa sijaitseva, aineenvaihduntaa säätelevä rauhanen), maksan ja munuaisten kokeet.

INCIVOa on käytetty vain pienellä joukolla 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita. Jos kuulut tähän ikäryhmään, kysy INCIVOn käytöstä lääkäriltä.

Lapset ja nuoret

INCIVO ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu riittävästi alle 18-vuotiailla potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja INCIVO

INCIVO saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta tai muut lääkkeet saattavat muuttaa INCIVOn vaikutusta. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

| Lääke (vaikuttavan aineen nimi) | Lääkkeen käyttötarkoitus |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| flekainidi, propafenoni | tiettyjen sydänsairauksien, esim. sydämen rytmihäiriöiden hoito (rytmihäiriölääkkeet) |
| alfentaniili, fentanyyli | kivun hoito (analgesia) tai nukkuttaminen kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä |
| digoksiini, laskimoon annettava lidokaiini | tiettyjen sydänsairauksien, kuten sydämen rytmihäiriöiden, hoito (rytmihäiriölääkkeet) |
| klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini, troleandomysiini | bakteeri-infektioiden hoito (bakteerilääkkeet) |
| varfariini, dabigatraani | verisuonitukosten esto (antikoagulantit) |
| essitalopraami, tratsodoni | mielialahäiriöiden hoito (masennuslääkkeet) |
| metformiini | diabeteksen hoito (diabeteslääkkeet) |
| domperidoni | oksentelun ja pahoinvoinnin hoito (antiemeeetit) |
| itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli | sieni-infektioiden hoito (sienilääkkeet) |
| kolkisiini | nivelen tulehdustilan hoito (kihtilääkkeet) |
| rifabutiini | tiettyjen infektioiden hoito (mykobakteerilääkkeet) |
| alpratsolaami, midatsolaami pistoksena annettuna | unilääke ja/tai ahdistuneisuutta vähentävä lääke (bentsodiatsepiinit) |
| tsolpideemi | unilääke ja/tai ahdistuneisuutta vähentävä lääke (bentsodiatsepiineihin kuulumaton rauhoittava lääke) |
| amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, nisoldipiini, verapamiili | verenpaineen alentaminen (kalsiuminestäjät) |
| maraviroki | HIV-infektion hoito (CCR5:n antagonistit) |
| budesonidi, inhalaationa/nenään annettava flutikasoni, deksametasoni suun kautta tai pistoksena otettuna | astman hoito tai tulehduksellisten ja autoimmuunisairauksien hoito (kortikosteroidit) |
| bosentaani | keuhkovaltimoiden verenpainetaudiksi kutsutun sydän- ja keuhkosairauden hoito (endoteliinireseptorin salpaaja) |
| atatsanaviiri/ritonaviiri, darunaviiri/ritonaviiri, fosamprenaviiri/ritonaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri | HIV-infektion hoito (HIV-proteasiinin estäjät) |
| abakaviiri, efavirensi, tenofoviiridisoproksiliumaraatti, tsidovudiini | HIV-infektion hoito (käänteiskopioijaentsyymien estäjä) |
| fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini | kolesterolipitoisuuksien alentaminen (HMG-CoA-reduktaasin estäjiä) |
| kaikki hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (ehkäisytabletit) | hormonaalinen raskauden ehkäisy |
| estrogeenipohjaiset lääkkeet | hormonikorvaushoito |
| sirolimus, sirolimuusi, takrolimuusi | elimistön immuunijärjestelmän heikentäminen (immunosuppressiiviset lääkkeet), joidenkin reumasairauksien hoidossa tai elinsiirtojen yhteydessä käytettävät lääkkeet |
| salmeteroli | astmapotilaan hengityksen helpottaminen (inhalaationa käytettävät beeta-agonistit) |
| repaglinidi | tyypin II diabeteksen hoito (veren glukoosipitoisuutta pienentävä lääke) |
| metadoni | opioidi-riippuvuuden (huumeriippuvuuden) hoito |

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sildenafil, tadalafil, vardenafili | erektiohäiriöiden hoito tai keuhkovaltimoiden verenpainetaudiksi kutsutun sydän- ja keuhkosairauden hoito (PDE-5:n estäjät) |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

INCIVO ruuan ja juoman kanssa

INCIVO pitää aina ottaa ruoan kanssa. Ruoka on tärkeä, jotta elimistöösi saadaan oikea lääkepitoisuus.

Raskaus ja imetys

Incivoa ei pidä käyttää **raskauden aikana**. INCIVO on otettava yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi vahingoittaa sikiötä. Siksi on ehdottoman välttämätöntä, että käytät tehokasta ehkäisyä tämän hoidon aikana.

Jos sinä tulet tai naiskumppanisi tulee raskaaksi INCIVO-hoidon aikana tai sen jälkeisinä kuukausina, käänny heti lääkärin puoleen (ks. jäljempänä kohta Raskauteen liittyvät varoimet miehille ja naisille).

Rintaruokinta on lopetettava ennen INCIVO-hoidon aloittamista. Ei tiedetä, erittyykö INCIVO-tablettien vaikuttavaa ainetta, telapreviiria, ihmisen rintamaitoon.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Raskauteen liittyvät varoimet miehille ja naisille

Koska INCIVOa on käytettävä yhdistelmänä ribaviriinin kanssa ja ribaviriini saattaa vaurioittaa sikiötä pahoin, sekä nais- että miespotilaiden on huolehdittava **erityisistä varoimista** raskauden ehkäisemiseksi. Mikä tahansa ehkäisymenetelmä saattaa pettää ja siksi sinun ja kumppanisi on käytettävä vähintään kahta tehokasta ehkäisymenetelmää **INCIVO-hoidon aikana ja sen jälkeen**. Katso INCIVO-hoidon päättyessä ribaviriinin pakkausselosteesta raskauden ehkäisyä koskevat ohjeet.

Hedelmällisessä iässä olevat naispotilaat ja heidän mieskumppaninsa

Hormonaaliset ehkäisymenetelmät (ehkäisytabletit) eivät välttämättä ole luotettavia INCIVO-hoidon aikana. Sinun ja kumppanisi on siksi käytettävä kahta muuta raskauden ehkäisymenetelmää INCIVO-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan tämän lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Katso lisätietoja pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin pakkausselosteista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin potilailla saattaa esiintyä pyörtymisiä tai näköhäiriöitä INCIVO-hoidon aikana. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinulla on heikotusta tai näkökyvyn häiriöitä INCIVO-hoidon aikana.

Katso myös pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin pakkausselosteet.

INCIVO sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 2,3 mg natriumia tablettia kohden, mikä on huomioitava, jos potilaalla on ruokavaliota natriumrajoitus. Kerro lääkärille, jos sinun on huomioitava natriumin saantisi ja noudatat vähä-natriumista ruokavaliota.

3. Miten INCIVOa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Käyttöohjeet

Lääkäri päättää sinulle sopivan hoito-ohjelman.

Suositteltu hoito-ohjelma on

- **3 INCIVO-tablettia kaksi kertaa päivässä (aamuisin ja iltaisin) ruoan kanssa.**
Kokonaisannos päivässä on 6 tablettia.

tai

- **2 INCIVO-tablettia 8 tunnin välein ruoan kanssa.** Kokonaisannos päivässä on 6 tablettia.

Jos sinulla on sekä hepatiitti C -virusinfektio että ihmisen immuunikatovirusinfektio ja käytät efavirensiä, suositeltu hoito-ohjelma on **3 INCIVO-tablettia 8 tunnin välein ruoan kanssa.**

Sinun on aina otettava INCIVO ruoan kanssa, jotta elimistöösi saadaan oikea lääkepitoisuus. Et saa pienentää INCIVO-annosta. Niele tabletit kokonaisina. Älä pureskele, jaa tai liuota tabletteja ennen niiden nielemistä. Kerro lääkärille, jos sinulla on vaikeuksia niellä kokonaisia tabletteja.

Koska INCIVOa on aina käytettävä yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, lue myös näiden lääkkeiden pakkausselosteista annostusohjeet. Jos tarvitset apua, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Ota INCIVO-tabletteja pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan. Pegyloidusta alfainterferonista ja ribaviriinista koostuvan hoidon kokonaiskesto on 24–48 viikkoa riippuen siitä, miten hoito vaikuttaa ja oletko aiemmin saanut jotakin hoitoa. Lääkäri mittaa veresi virusmäärän hoitoviikoilla 4 ja 12 määrittääkseen hoidon keston. Maksansiirron saaneiden potilaiden hoidon suositeltu kokonaiskesto on 48 viikkoa. Tarkista asia lääkäriltä ja noudata hoidon kestoista annettuja suosituksia.

Jos lääkäri lopettaa INCIVO-hoidon haittavaikutusten tai hoidon tehottomuuden vuoksi, INCIVO-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Lapsiturvallisen korkin avaaminen



Muovipurkki on varustettu lapsiturvallisella korkilla, joka avataan seuraavasti:

- Paina muovikorkkia alaspäin ja käännä sitä samalla vastapäivään.
- Poista auki kierretty korkki.

Jos otat enemmän INCIVOa kuin sinun pitäisi

Kysy heti neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Yliannoksen yhteydessä sinulla saattaa esiintyä pahoinvointia, päänsärkyä, ripulia, ruokahalun heikkenemistä, makuuain poikkeavuuksia ja oksentelua.

Jos unohtat ottaa INCIVOa

Jos otat INCIVOa kaksi kertaa päivässä (aamuisin ja iltaisin)

Jos huomaat **6 tunnin kuluessa** annoksen unohtuneen, ota heti kolme tablettia. Ota tabletit aina ruoan kanssa. Jos huomaat **myöhemmin kuin 6 tunnin kuluttua** annoksen unohtuneen, jätä unohtuneet tabletit ottamatta ja jatka hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos otat INCIVOa 8 tunnin välein

Jos huomaat **4 tunnin kuluessa** annoksen unohtuneen, ota heti kaksi tablettia. Ota tabletit aina ruoan kanssa. Jos huomaat **myöhemmin kuin 4 tunnin kuluttua** annoksen unohtuneen, jätä unohtuneet tabletit ottamatta ja jatka hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat INCIVOn käytön

Jatka INCIVO-hoitoa varmistaaksesi lääkkeen jatkuvan vaikutuksen virusta vastaan, ellei lääkäri kehota sinua lopettamaan hoitoa. Jos lääkäri lopettaa INCIVO-hoidon, sitä ei saa aloittaa uudelleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkik henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ihottuma

INCIVOa käyttäville potilaille ilmaantuu usein kutisevaa ihottumaa. Ihottuma on yleensä lievää tai keskivaikeaa, mutta ihottuma saattaa myös olla vaikea-asteista ja/tai hengenvaarallista tai muuttua sellaiseksi. Potilaille saattaa harvoissa tapauksissa esiintyä ihottuman lisäksi muita oireita, jotka saattavat viitata vaikea-asteiseen ihoreaktioon.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu ihottumaa.

Ota myös heti yhteyttä lääkäriin

- jos ihottuma pahenee TAI
- jos sinulle ilmaantuu ihottuman lisäksi oireena, kuten
 - kuumetta
 - väsymystä
 - kasvojen turpoamista
 - imusolmukkeiden turpoamista TAI
- jos ihottuma on laaja-alaista ja hilseilevää ja siihen saattaa liittyä kuumetta, flunssankaltaisia oireita, kivuliaita rakkuloita ihossa ja rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä.

Lääkärin on tutkittava ihottuma voidakseen päättää, miten sitä hoidetaan. Lääkäri saattaa lopettaa hoitosi. Jos lääkäri on lopettanut INCIVO-hoidon, sitä ei saa aloittaa uudelleen.

Ota heti yhteyttä lääkäriin myös, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita:

- väsymystä, heikotusta, hengästyneisyyttä, outo epätodellinen olo ja/tai sydämentykytyksen tunnetta. Nämä saattavat olla anemian (veren punasolujen vähyden) oireita.
- pyörtymistä
- kivulias niveltulehdus tavallisimmin jalkaterässä (kihti)
- näköhäiriöitä
- verenvuotoa peräaukosta
- kasvojen turpoamista.

INCIVO-hoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyttä esitetään seuraavassa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- vähäinen veren punasolumäärä (anemia)
- ripulointi, ripuli, oksentelu
- peräsuolen tai peräaukon laajentuneet verisuonet (peräpukamat), peräaukon tai peräsuolen kipua ihottuma ja ihon kutina.

Yleiset haittavaikutukset (harvemmallalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- suun sieninfektio
- vähäinen verihiihtämäärä, vähentynyt lymfosyyttimäärä (tiettyntyyppisiä veren valkosoluja), heikentynyt kilpirauhasen toiminta, suurentunut veren virtsahappopitoisuus, pienentynyt veren kaliumpitoisuus, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
- makuuain muutos
- pyörtäminen

- peräaukon ympäristön tai seudun kutina, peräaukon tai peräsuolen ympäristön tai seudun verenvuoto, pieni repeymä peräaukkoa reunustavassa ihossa, josta saattaa aiheutua kipua ja/tai verenvuotoa ulostamisen yhteydessä
- punoittava, halkeileva, kuiva, hilseilevä iho (ekseema), ihottuma, johon liittyy ihon punoitusta, halkeilua, kuivumista, hilseilyä (eksfoliatiivinen ihottuma)
- kasvojen turpoaminen, käsivarsien ja/tai jalkojen turpoaminen (edeema)
- epänormaali makuaiisti.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (harvemmallalla kuin 1 potilaalla 100:sta):

- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
- kivulias niveltulehdus, yleensä jalkaterässä (kihti)
- silmän takaosan (verkkokalvon) vaurio
- peräaukon ja peräsuolen tulehdus
- haimatulehdus
- vaikea ihottuma, johon saattaa liittyä kuumetta, väsymystä, kasvojen tai imusolmukkeiden turpoamista, suurentuneita eosinofiilipitoisuuksia (tietäntyyppisiä veren valkosoluja), vaikutuksia maksaan, munuaisiin tai keuhkoihin (reaktio nimeltä DRESS)
- nokkosihottuma (urtikaria)
- elimistön kuivumistila. Elimistön kuivumistilan oireita ja löydöksiä ovat lisääntynyt jano, suun kuivuminen, harventunut virtsaamistarve tai pienentyneet virtsamäärät ja virtsan muuttuminen tummaksi. Riittävä nesteytys INCIVO-yhdistelmähoidon aikana on tärkeää.

Harvinaiset haittavaikutukset (harvemmallalla kuin 1 potilaalla 1 000:ssä):

- laaja-alainen vaikea ihottuma, jossa iho kuoriutuu irti ja johon saattaa liittyä kuumetta, flunssankaltaisia oireita, rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Katso myös pegyloidun alfa-interferonin ja ribaviriinin pakkausselosteesta näiden valmisteiden käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset.

5. INCIVO:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuvilla eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

INCIVO-tabletit on säilytettävä alkuperäisessä purkissa. Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Purkki sisältää yhden tai kaksi kuivausainepussia, jotta tabletit pysyvät kuivina. Älä poista tätä kuivausainetta purkista. Älä syö kuivausainetta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä INCIVO sisältää

Vaikuttava aine on telapreviiri. Yksi INCIVO-tabletti sisältää 375 mg telapreviiria.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

hypromelloosiasetaattisukkinaatti, kalsiumvetyfosfaatti (vedetön), mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumlauryylisulfaatti, kroskarmelloosinatrium, natriumstearyylifumaraatti.

Tabletin kalvopäällyste

polyvinyylialkoholi, makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tabletti, kalvopäällysteinen. Keltainen kapselinmuotoinen tabletti, jonka pituus on noin 20 mm ja jonka toisella puolella on merkintä T375.

INCIVO on saatavana 1 purkin tai 4 purkkia sisältävinä pakkauksina. Purkit sisältävät yhden tai kaksi kuivausainepussia tablettien pitämiseksi kuivana.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Valmistaja

Janssen-Cilag SpA,

Via C. Janssen,

04100 Borgo San Michele,

Latina, Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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.

Karla 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

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
Lõõtsa 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 91033
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 6n
10010 Zagreb
Tel: +385 1 5610 700

Irland

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

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

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 205a
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Lżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 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

Ísland

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

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

Slovenská republika

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

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 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.