









































































<b>13 lentelė. IVA dažniai pagal atsaką 4-tą savaitę (&lt; 1 log<sub>10</sub> arba ≥ 1 log<sub>10</sub> sumažėjimas) T12(DS)/PR48 grupėje (tyrimas C216)</b>		
<b>Atsakas į ankstesnį gydymą</b>	<b>T12(DS)/PR % (n/N)<sup>a</sup></b>	
	<b>&lt; 1 log<sub>10</sub> HCV RNR sumažėjimas 4-tą savaitę</b>	<b>≥ 1 log<sub>10</sub> HCV RNR sumažėjimas 4-tą savaitę</b>
<b>Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas</b>	56 % (10/18)	63 % (17/27)
<b>Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako</b>	15 % (6/41)	54 % (15/28)

<sup>a</sup> Įtraukti tik tų pacientų duomenys, kuriems 4-tą savaitę buvo rasta HCV RNR.

#### *Tyrimas 106 ir tyrimas 107*

Tyrimas 106 buvo atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis II fazės tyrimas, kuriame buvo įtraukti pacientai, kuriems ankstesnis gydymas peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu arba peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu buvo nesėkmingas. T12/PR24 gydymo grupėje anksčiau atkrytį patyrusiems pacientams, kurių HCV RNR 4-tą ir 12-tą gydymo savaitėmis buvo neaptinkama (taikinyš neaptiktas), IVA dažnis buvo 89 % (25 iš 28), o atkryčio dažnis buvo 7 %.

Tyrimas 107 buvo atviras tęstinis tyrimas pacientams, kurie buvo gydyti II fazės telapreviro kontrolinėje grupėje (placebas, peginterferonas alfa-2a ir ribavirinas), ir II fazės tyrimo metu nepasiekė IVA. T12/PR24 gydymo grupėje anksčiau atkrytį patyrusiems pacientams, kurių HCV RNR 4-tą ir 12-tą gydymo savaitėmis buvo neaptinkama (taikinyš neaptiktas), IVA dažnis buvo 100 % (24 iš 24).

#### *Peginterferono alfa-2a ar -2b vartojimas*

IIa fazės atvirame atsitiktinių imčių tyrime C208, kuriame dalyvavo negydyti pacientai, buvo tirtos dvi peginterferono alfa rūšys (2a ir 2b).

Visiems pacientams 12 savaitių buvo taikytas gydymas INCIVO kartu su įprastu gydymu peginterferonu alfa/ribavirinu. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į vieną iš 4 gydymo grupių:

- 750 mg INCIVO kas 8 valandas kartu su 180 µg peginterferono alfa-2a per savaitę ir 1 000 arba 1 200 mg ribavirino per parą;
- 750 mg INCIVO kas 8 valandas kartu su 1,5 µg/kg kūno masės peginterferono alfa-2b per savaitę ir 800 arba 1 200 mg ribavirino per parą;
- 1 125 mg INCIVO kas 12 valandų kartu su 180 µg peginterferono alfa-2a per savaitę ir 1 000 arba 1 200 mg ribavirino per parą;
- 1 125 mg INCIVO kas 12 valandų kartu su 1,5 µg/kg kūno masės peginterferono alfa-2b per savaitę ir 800 arba 1 200 mg ribavirino per parą.

Peginterferonas alfa-2a ar peginterferonas alfa-2b ir ribavirinas buvo vartojami pagal atitinkamą preparato charakteristikų santrauką. 12-tą savaitę INCIVO dozavimas buvo baigtas, ir pacientams toliau buvo taikytas tik įprastas gydymas. 73,8 % (59 iš 80) pacientų jungtinėje peginterferono alfa-2a grupėje atitiko kriterijus (neaptinkama HCV RNR (taikinyš neaptiktas) 4-20 savaitėmis) trumpesnei 24 savaitių gydymo peginterferonu/ribavirinu trukmei, palyginti su 61,7 % (50 iš 81) pacientų jungtinėje peginterferono alfa-2b grupėje.

<b>14 lentelė. Apibendrinti atsako dažniai (tyrimas C208)</b>		
	<b>T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N</b>	<b>T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N</b>
<b>Gydymo baigtis</b>		
IVA <sup>a</sup>	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Virusų proveržis	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Atkrytis	8,1 (6/74 <sup>b</sup> )	4,2 (3/71 <sup>b</sup> )

T12/P(2a)R48: INCIVO 12 savaitių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 ar 48 savaites.

T12/P(2b)R48: INCIVO 12 savaitių kartu su peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu 24 ar 48 savaites.

<sup>a</sup> Skirtumo 95 % pasikliautinis intervalas buvo (-10,8, 12,1)

<sup>b</sup> Vardiklis buvo pacientų su neaptinkama HCV RNR (taikinyš neaptiktas) gydymo pabaigoje skaičius.

### Ilgalaikio veiksmingumo duomenys

#### Tyrimas 112 (EXTEND)

Trejus metus trukęs stebėjimo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, pasiekę IVA gydant pagal planą, kurio pagrindą sudarė INCIVO, parodė, kad > 99 % (122 iš 123) pacientų IVA per žinomą stebėjimo laikotarpį išsilaikė (22 mėnesių trukmės mediana).

### Veiksmingumas HCV / ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems pacientams

#### Tyrimas 110

Tyrimas 110 buvo II fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas tyrimas. Jame dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuota lėtinė 1 genotipo HCV ir ŽIV infekcija, ir kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo hepatito C. Pacientai arba nebuvo gydomi antiretrovirusine terapija (CD4 kiekis  $\geq 500$  ląstelių/mm<sup>3</sup>), arba jiems buvo stabili kontroliuojama ŽIV būklė (ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, CD4 kiekis  $\geq 300$  ląstelių/mm<sup>3</sup>) gydant efavirenzu arba atazanaviru/ritonaviru kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir emtricitabinu ar lamivudinu. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta 12 savaičių vartoti INCIVO (750 mg kas 8 valandas, jeigu buvo vartojamas kartu su atazanaviru/ritonaviru, tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir emtricitabinu ar lamivudinu, arba 1 125 mg kas 8 valandas, jeigu buvo vartojamas kartu su efavirenzu, tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir emtricitabinu) arba placebo. Visi pacientai vartojo peginterferoną alfa-2a ir ribaviriną 48 savaites. Penkiasdešimt penki iš 60 pacientų vartojo pastovią 800 mg per parą ribavirino dozę, o kiti 5 pacientai vartojo pagal kūno masę apskaičiuotą ribavirino dozę. Tyrimo pradžioje T12/PR48 grupėje 3 (8 %) pacientų buvo diagnozuota tiltinė fibrozė ir 2 (5 %) pacientams – cirozė. Pbo/PR grupėje 2 (9 %) pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta tiltinė fibrozė, ir nebuvo pacientų, kuriems tyrimo pradžioje būtų buvusi diagnozuota cirozė. 15 lentelėje yra parodyti atsako dažniai T12/PR48 ir Pbo/PR grupėse. Atsako dažnis Pbo/PR grupėje buvo didesnis nei stebėtas kituose peginterferono dvigubos terapijos klinikiniuose tyrimuose (istoriniai IVA dažniai < 36 %).

<b>Gydymo baigtis</b>	<b>T12/PR48 % (n/N)</b>	<b>Pbo/PR % (n/N)</b>
Bendras IVA12 dažnis <sup>a</sup>	74 % (28/38)	45 % (10/22)
Pacientai, gydyti pagal planą, kurio pagrindą sudaro efavirenasas	69 % (11/16)	50 % (4/8)
Pacientai, gydyti pagal planą, kurio pagrindą sudaro atazanaviras/ritonaviras	80 % (12/15)	50 % (4/8)
Pacientai, kurie nebuvo gydyti antiretrovirusine terapija	71 % (5/7)	33 % (2/6)

T12/PR48: 12 savaičių gydymo INCIVO kartu su gydymu peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites. Pbo/PR:

12 savaičių gydymo placebo kartu su gydymu peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites.

<sup>a</sup> HCV RNR < 25 T./ml, 12-os savaitės stebėjimo laikotarpiai.

#### Tyrimas HCV3008

Tyrimas HCV3008 buvo atviras IIIb fazės tyrimas, atliktas su pacientais, užsikrėtusiais ir lėtine 1-ojo genotipo HCV infekcija, ir ŽIV-1 infekcija, kurie pirmiau nebuvo gydyti nuo hepatito C arba kurie nepasiekė IVA ankstesnio gydymo peginterferonu alfa (2a ar 2b) ir ribavirinu metu (įskaitant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis, pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, ir pacientus, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako). Atrankos metu pacientų ŽIV-1 RNR koncentracijos turėjo būti < 50 kopijų/ml, o CD4 kiekis > 300 ląstelių/mm<sup>3</sup>. Pacientai vartojo INCIVO 750 mg dozę kas 8 valandas, išskyrus pacientus, gydomus pagal planą su efavirenzu, kurie vartojo INCIVO 1 125 mg dozę kas 8 valandas. Anksčiau negydyti pacientai ar anksčiau atkrytį patyrę pacientai, kuriems nebuvo cirozės ir kurie pasiekė pailgintą greitą virusologinį atsaką (pGVA), 12 savaičių buvo gydyti INCIVO kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu, o kitas 12 savaičių gydyti peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu (bendra gydymo trukmė 24 savaitės). Anksčiau negydyti pacientai ir anksčiau atkrytį patyrę pacientai, kurie nepasiekė pGVA, pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako, ir visi ciroze sergantys pacientai 12 savaičių buvo gydyti INCIVO kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu, o kitas 36 savaites buvo gydyti peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu (bendra gydymo trukmė 48 savaitės). Visi

pacientai vartojo pastovią 800 mg ribavirino per parą dozę. Antiretrovirusinio gydymo planuose buvo efavirenzas, atazanaviras/ritonaviras, raltegraviras, etravirinas ar darunaviras/ritonaviras kartu su tenofoviru ar abakaviru ir arba lamivudinu, arba emtricitabinu.

Svarbiausias tyrimo tikslas buvo įvertinti pacientų, kurie yra užsikrėtę ir HCV, ir ŽIV-1, gydymo INCIVO, peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu priešvirusinį veiksmingumą, atsižvelgiant į IVA12 rodmenis.

162 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 46 metai (kitimo sritis nuo 20 iki 67 metų), 78,4 % pacientų buvo vyriškos lyties, 6,8 % kūno masės indeksas buvo  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 4,3 % buvo juodaodžiai, 1,9 % buvo azijiečiai, 87,0 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo  $\geq 800\,000 \text{ TV/ml}$ , 17,3 % buvo diagnozuota tiltinė fibrozė, 13,0 % buvo diagnozuota cirozė, 65,6 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV, 33,8 % buvo užsikrėtę 1b genotipo HCV, 39,5 % (n = 64) nebuvo gydyti nuo HCV, 17,9 % (n = 29) anksčiau buvo pasireiškęs atkrytis, 11,1 % (n = 18) anksčiau buvo pasireiškęs dažnis atsakas, 31,5 % (n = 51) anksčiau nebuvo jokio atsako. Pradedant tyrimą, CD4 ląstelių kiekio mediana (kitimo sritis) buvo 651 (nuo 277 iki 1 551 ląstelių/mm<sup>3</sup>).

16 lentelėje parodyti atsako dažniai anksčiau negydytų pacientų ir gydytų pacientų pogrupiuose (negydytų, anksčiau patyrusių atkrytį ir anksčiau nepatyrusių jokio atsako pacientų pogrupiai).

<b>16 lentelė. Gydymo baigtis suaugusiems pacientams, užsikrėtusiems bendra 1-ojo genotipo HCV ir ŽIV-1 infekcija (tyrimas HPC3008)</b>			
<b>Gydymo baigtis</b>	<b>Anksčiau negydyti pacientai N = 64 % (n/N)</b>	<b>Anksčiau gydytų pacientų pogrupiai</b>	
		<b>Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis N = 29 % (n/N)</b>	<b>Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo atsako<sup>a</sup> N = 69 % (n/N)</b>
<b>IVA12</b>	64,1 % (41/64)	62,1 % (18/29)	49,3 % (34/69)
Neaptinkama HCV RNR (taikiny s neaptiktas) 4-tą ir 12-tą savaitę	57,8 % (27/64)	48,3 % (14/29)	42,0 % (29/69)
IVA pacientams, kuriems buvo neaptinkama HCV RNR (taikiny s neaptiktas) 4-ą ir 12-tą savaitėmis	83,8 % (31/37)	92,9 % (13/14)	89,7 % (26/29)
IVA pacientams, kuriems nebuvo pasiekta neaptinkama HCV RNR koncentracija (taikiny s neaptiktas) 4-tą ir 12-tą savaitėmis	37,0 % (10/27)	33,3 % (5/15)	20,0 % (8/40)
<b>IVA dažniai pacientams, sergantiems arba nesergantiems ciroze</b>			
Pacientai, kuriems nėra cirozės	65,5 % (38/58)	61,5 % (16/26)	52,6 % (30/57)
Pacientai, kuriems yra cirozė	50,0 % (3/6)	66,7 % (2/3)	33,3 % (4/12)
<b>Pacientų be IVA12 baigtis</b>			
Virusologinis nepakankamumas gydymo metu <sup>b</sup>	21,9 % (14/64)	3,4 % (1/29)	37,7 % (26/69)
Atkrytis <sup>c</sup>	8,9 % (4/45)	5,3 % (1/19)	8,1 % (3/37)
Kita <sup>d</sup>	7,8 % (5/64)	31,0 % (9/29)	8,7 % (6/69)

- <sup>a</sup> Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo atsako, apima pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, ir pacientus, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako.
- <sup>b</sup> Virusologinis nepakankamumas gydymo metu buvo apibūdinamas atitikimu virusologinio veiksmingumo išnykimo taisyklei ir (arba) pasireiškusių virusologiniu proveržiu.
- <sup>c</sup> Atkrytis buvo apibūdinamas kaip  $\geq 25$  TV/ml HCV RNR koncentracija stebėjimo laikotarpiu po to, kai planuotos gydymo pabaigos metu buvo išmatuota  $< 25$  TV/ml HCV RNR koncentracija, ir nepasiektas IVA12.
- <sup>d</sup> Kiti pacientai apima tuos, kuriems buvo aptikta HCV RNR jų tikrosios gydymo pabaigos metu, bet nebuvo virusologinio proveržio, ir pacientus, kurie neturi HCV RNR koncentracijos įvertinimo planuoto stebėjimo metu.

#### Pacientai, kuriems persodintos kepenys

Tyrimas HPC3006 buvo atviras IIIb fazės tyrimas, atliktas su pacientais, užsikrėtusiais lėtine 1-ojo genotipo HCV infekcija, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kurie buvo gydyti, kuriems kepenys buvo persodintos pirmą kartą ir kurie buvo gydyti pagal gydymo pastoviomis imunosupresantų takrolimužo ar ciklosporino A dozėmis planą. Nei vienam pacientui nebuvo persodintų kepenų cirozės. Pacientai vartojo INCIVO 750 mg dozę kas 8 valandas. Visi pacientai pradėjo gydymą 600 mg ribavirino doze per parą ir 180 µg peginterferono alfa-2a doze per savaitę. Visiems pacientams buvo taikytas 12 savaičių gydymas INCIVO kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu, o kitas 36 savaites pacientai buvo gydyti peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu (bendra gydymo trukmė buvo 48 savaitės).

Svarbiausias tyrimo tikslas buvo įvertinti pacientų, kurie yra užsikrėtę HCV ir kuriems persodintos kepenys, gydymo INCIVO, peginterferonu alfa 2a ir ribavirinu priešvirusinį veiksmingumą, atsižvelgiant į IVA12 rodmenis.

Į tyrimą įtrauktų 74 pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (kitimo skaičius nuo 43 iki 68), 91,9 % pacientų buvo vyrai, 24,3 % kūno masės indeksas buvo  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 1,4 % tiriamųjų buvo juodaodžiai, 95,9 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo  $\geq 800\,000$  TV/ml, 10,8 % buvo diagnozuota tiltinė fibrozė, nei vienam nebuvo diagnozuota cirozė, 38,9 % diagnozuotas HCV 1a genotipas ir 58,3 % – HCV 1b genotipas, 2,8 % - HCV 1d genotipas, 21,6 % – IL28B CC genotipas; 54,1 % – IL28B CT genotipas; 24,3 % – IL28B TT genotipas; 28,4 % (n = 21) anksčiau nebuvo taikytas HCV gydymas; 71,6 % (n = 53) buvo gydyti [14,9 % (n = 11) anksčiau buvo pasireiškęs atkrytis; 40,5 % (n = 30) anksčiau nereagavo į gydymą; 16,2 % (n = 12) negarėjo būti klasifikuojami]; laikotarpio po kepenų persodinimo mediana buvo 2,5 metų (kitimo skaičius: nuo 0,6 iki 9,5 metų); 67,6 % (n = 50) vartojo takrolimužą; 32,4 % (n = 24) vartojo ciklosporiną A.

17 lentelėje parodyti bendrojo atsako dažniai negydytiems ir gydytiems lėtine 1-ojo genotipo HCV infekcija turintiems pacientams, kuriems buvo persodintos kepenys, ir pagal pogrupius (pacientai, vartoję takrolimužą arba ciklosporiną A).

<b>17 lentelė. Gydymo baigtis 1-ojo genotipo HCV infekcija užsikrėtusiems pacientams, kuriems persodintos kepenys (tyrimas HPC3006)</b>			
<b>Gydymo baigtis</b>	<b>Pacientai, vartoję takrolimužą N = 50 % (n/N)</b>	<b>Pacientai, vartoję ciklosporiną A N = 24 % (n/N)</b>	<b>Visi pacientai N = 74 % (n/N)</b>
IVA12	66 % (33/50)	83 % (20/24)	72 % (53/74)
<b>Pacientų be IVA12 baigtis</b>			
Visi pacientai			
Virusologinis nepakankamumas gydymo metu <sup>a</sup>	12 % (6/50)	8 % (2/24)	11 % (8/74)
Atkrytis <sup>b</sup>	11 % (4/37)	0	7 % (4/56)
Kita <sup>c</sup>	14 % (7/50)	8 % (2/24)	12 % (9/74)

- <sup>a</sup> Virusologinis nepakankamumas gydymo metu buvo apibūdinamas atitikimu virusologinio veiksmingumo išnykimo taisyklei arba pasireiškusiu virusologiniu proveržiu. Pastaba: virusologinio veiksmingumo išnykimo taisyklės, į kurias buvo atsižvelgta šioje gydymo baigčių analizėje, iš tikrųjų buvo tikrojo veiksmingumo išnykimo taisyklės, t. y. jos buvo nustatytos pagal pasiskirstymo ir ekspozicijos duomenis, priešingai nei veiksmingumo matematinio išnykimo taisyklių atveju, t. y. nustatytos pagal HCV RNR duomenis.
- <sup>b</sup> Atkrytis buvo apibūdinamas išmatuojamos HCV RNR plazmoje buvimu po planuotos gydymo pabaigos po to, kai pirmiau planuotos HCV gydymo pabaigos metu HCV RNR buvo < 25 TV/ml ir nebuvo pasiektas IVA12. Vardiklyje yra pacientų, kurių planuotos gydymo pabaigos metu HCV RNR buvo < 25 TV/ml arba kuriems nėra HCV RNR įvertinimo planuotos gydymo pabaigos metu duomenų ir stebėjimo po planuotos gydymo pabaigos metu HCV RNR yra < 25 TV/ml, skaičius.
- <sup>c</sup> Kiti pacientai apima tuos, kuriems buvo aptikta HCV RNR jų tikrosios gydymo pabaigos metu, bet kurie neatitiko virusologinio neveiksmingumo gydymo metu apibrėžimo, ir pacientus, kurie neturėjo HCV RNR koncentracijos įvertinimo planuoto stebėjimo metu.

#### Klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo tirtas QT intervalas

Dviejuose dvigubai akluose atsitiktinių imčių placebu ir aktyviai kontroliuojamuose tyrimuose, kurie buvo atlikti įvertinti poveikį QT intervalui, telapreviro monoterapija skiriant 750 mg kas 8 valandas dozę nebuvo susijusi su kliniškai reikšmingu poveikiu QTcF intervalui. Viename iš šių tyrimų buvo įvertintas gydymo telapreviru po 1 875 mg kas 8 valandas planas, ir placebu koreguotas didžiausias vidutinis QTcF intervalo pailgėjimas buvo 8,0 ms (90 % PI: 5,1-10,9). Šio tyrimo metu vartojant telapreviro 1 875 mg kas 8 valandas dozę, koncentracijos plazmoje buvo panašios į pastebėtas tyrimuose, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kurie vartojo telaprevirą po 750 mg kas 8 valandas kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu.

#### Vaikų populiacija

Klinikiniai tyrimai su vaikais ir paaugliais neatlikti.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti INCVO tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių lėtiniu hepatitu C, populiacijos pogrūpių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Telapreviro farmakokinetinės savybės buvo įvertintos sveikiems suaugusiems savanoriams ir tiriamiesiems, kuriems diagnozuota lėtinė HCV infekcija. Telapreviras gali būti skiriamas per burną kartu su maistu kaip 375 mg telapreviro tabletės, po 1 125 mg du kartus per parą (2 x d.) 12 savaitių, kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Kitaip telapreviras gali būti skiriamas per burną kartu su maistu kaip 375 mg telapreviro tabletės, po 750 mg kas 8 valandas (q8h) 12 savaitių, kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu skiriamo telapreviro ekspozicija yra didesnė nei pavartojus vieną telaprevirą.

Kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu arba peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu skiriamo telapreviro ekspozicija yra panaši.

#### Absorbcija

Telapreviras vartojamas per burną, tikriausiai absorbuojamas plonojoje žarnoje ir nėra įrodymo dėl absorbcijos gaubtinėje žarnoje. Didžiausios koncentracijos plazmoje po vienkartinės telapreviro dozės pacientai pasiekiamos praėjus 4-5 valandoms. Su žmogaus *Caco-2* ląstelėmis atlikti tyrimai *in vitro* parodė, kad telapreviras yra P-glikoproteino (P-gp) substratas.

Telapreviro ekspozicija buvo panaši nepriklausomai nuo to ar bendra 2 250 mg paros dozė buvo suvartota po 750 mg kas 8 valandas (q8h), ar po 1 125 mg du kartus per parą (2 x d.). Remiantis telapreviro pusiausvyrinės koncentracijos ekspozicijų populiacijos farmakokinetiniu modeliavimu, vartojimo 1 125 mg du kartus per parą (2 x d.) ir 750 mg kas 8 valandas (q8h) palyginimo mažiausių kvadratų santykio geometrinis vidurkis (90 % PI) rodikliui  $AUC_{24,ss}$  buvo 1,08 (1,02; 1,13),  $C_{trough,ss}$  – 0,878 (0,827; 0,930) ir  $C_{max,ss}$  – 1,18 (1,12; 1,24).

Po labai riebaus kaloringo maisto (56 g riebalų, 928 kcal) pavartoto telapreviro ekspozicija padidėjo 20 %, palyginti su pavartotu po įprasto normalaus kaloringumo maisto (21 g riebalų, 533 kcal).

Palyginti su vartojimu po įprasto normalaus kaloringumo maisto, nevalgius pavartoto telapreviro ekspozicija (AUC) sumažėjo 73 %, po mažo kaloringumo daug baltymų turinčio maisto (9 g riebalų, 260 kcal) – 26 %, ir po mažo kaloringumo mažai riebalų turinčio maisto (3,6 g riebalų, 249 kcal) – 39 %. Todėl telaprevirą reikia vartoti valgant.

#### Pasiskirstymas

Maždaug 59-76 % telapreviro prisiriša prie plazmos baltymų. Telapreviras pirmiausiai prisiriša prie alfa 1 rūgšties glikoproteino ir albumino.

Pavartojus per burną, nustatyta, kad tipiškas menamas pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) yra 252 l, o kintamumas skirtingų asmenų organizme sudaro 72,2 %.

#### Biotransformacija

Didelė dalis telapreviro metabolizuojama kepenyse, įtraukiant hidrolizę, oksidaciją ir redukciją. Dauginiai metabolitai buvo aptikti išmatose, plazmoje ir šlapime. Po kartotinių vaistinio preparato dozių per burną buvo rasta, kad vyraujantys telapreviro metabolitai yra telapreviro R-diastereomeras (30 kartų silpnesnis), pirazinoinė rūgštis ir metabolitas, kuriam buvo atlikta redukcija telapreviro  $\alpha$ -ketoamido jungtyje (neaktyvus).

CYP3A4 yra dalinai atsakinga už telapreviro metabolizmą. Kiti fermentai, tokie kaip aldoketoreduktazės ir kiti proteoliziniai fermentai, taip pat yra įtraukti į metabolizmą. Tyrimai naudojant rekombinantines žmogaus CYP supersomas parodė, kad telapreviras buvo CYP3A4 inhibitorius, ir nuo laiko ir koncentracijos priklausomas CYP3A4 slopinimas telapreviru buvo stebėtas žmogaus kepenų mikrosomose. Su telapreviru tiesiogiai susijusie CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 izofermentų slopinimo tyrimuose *in vitro* stebėta nebuvo. Svarbaus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C ir CYP3A izofermentų sužadavimo telapreviru *in vitro* tyrimuose nenustatyta. Remiantis klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų (pvz., escitalopramo, zolpidemo, etinilestradiolio) duomenimis, negalima pamėsti medžiagų apykaitos fermentų sužadavimo telapreviru.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad telapreviras nėra UGT1A9 ar UGT2B7 inhibitorius. Tyrimai *in vitro* su rekombinantiniu UGT1A3 parodė, kad telapreviras gali slopinti šį fermentą. Klinikinė šios sąveikos reikšmė neaiški, nes telapreviro pavartojimas kartu su vienkartinė buprenorfino (dalinio UGT1A3 substrato) doze nesukėlė buprenorfino ekspozicijų padidėjimo sveikų suaugusių tiriamųjų organizme. Nepastebėta, kad telapreviras tiesiogiai slopintų alkoholio dehidrogenazę *in vitro*. Vis dėlto, pakankamai didelės koncentracijos, kad būtų galima paneigti slopinimą žarnyne, netirtos.

Tiriant *in vitro* žmogaus kepenų ląstelėse buvo pastebėta, kad telapreviras ir VRT-127394 slopina CYP fermentus, reguliuojamus per CAR, PXR ir Ah branduolių receptorių. Klinikiniai vaistinių preparatų sąveikos tyrimai su CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 ir UGT1A1, UGT2B7 bei UGT1A3 substratais neparodė jokios kliniškai reikšmingos *in vitro* pastebėto slopinimo įtakos. Galimas kliniškai poveikis kitiems fermentams ir nešikliams (pvz., CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP), kurie reguliuojami per tuos pačius branduolių receptorių, nežinomas.

#### Poveikis

Tyrimai *in vitro* parodė, kad telapreviras yra OATP1B1 ir OATP2B1 inhibitorius.

Tiriant *in vitro* nepastebėta, kad telapreviras reikšmingai slopintų organinių katijonų nešiklį (angl., *the organic cation transporter [OCT]*) OCT2.

*In vitro* telapreviras yra silpnas įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės (angl., *the multidrug and toxin extrusion [MATE]*) nešiklių MATE-1 ir MATE2-K inhibitorius, kai slopinamoji koncentracija ( $IC_{50}$ ) atitinkamai yra 28,3  $\mu$ mol ir 32,5  $\mu$ mol. Klinikinė šio radinio reikšmė šiuo metu nežinoma.

### Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 750 mg <sup>14</sup>C telapreviro dozę, 90 % bendrojo radioaktyvumo pasišalino su išmatomis, šlapimu ir iškvepiamu oru per 96 valandas po dozės suvartojimo. Vidutiniškai maždaug 82 % suvartotos radioaktyvios dozės pasišalino su išmatomis, 9 % – su iškvepiamu oru ir 1 % – su šlapimu. Nepakitęs <sup>14</sup>C telapreviras ir VRT-127394 sudarė atitinkamai 31,8 % ir 18,7 % bendrojo radioaktyvumo išmatose.

Pavartojus vaistinį preparatą per burną, buvo nustatyta, kad menamas bendrasis klirensas (Kl/F) yra 32,4 l per valandą, o kintamumas skirtingų pacientų organizme sudaro 27,2 %. Vidutinis pusinės eliminacijos periodas po vienkartinės 750 mg telapreviro dozės išgėrimo paprastai svyravo tarp 4,0 ir 4,7 valandos. Veiksmingas pusinis periodas pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra maždaug 9-11 valandų.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Telapreviro ekspozicija (AUC) vartojant vienkartinės nuo 375 mg iki 1 875 mg dozės su maistu didėjo šiek tiek daugiau nei proporcingai dozei greičiausiai dėl metabolizmo kelių arba šalinimo iš ląstelių nešiklių įsotinimo.

Kartotinių dozių tyrime padidinus dozę nuo 750 mg kas 8 valandas iki 1 875 mg kas 8 valandas, telapreviro ekspozicija padidėjo mažiau nei proporcingai dozei (t. y. maždaug 40 %).

### Specialių grupių pacientai

#### *Vaikų populiacija*

Duomenų vaikų populiacijoje šiuo metu nėra.

#### *Inkstų pakenkimas*

Telapreviro farmakokinetika buvo įvertinta po vienkartinės 750 mg dozės suvartojimo HCV neužsikrėtusių tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų pakenkimu (KrKl < 30 ml/min.), organizme. Vidutinės telapreviro C<sub>max</sub> ir AUC buvo atitinkamai 10 % ir 21 % didesnės, palyginti su sveikų tiriamųjų (žr. 4.2 skyrių).

#### *Kepenų pakenkimas*

Telapreviras pirmiausiai yra metabolizuojamas kepenyse. Telapreviro pusiausvyros apykaitos ekspozicija tiriamųjų, kurie serga nedideliu kepenų pakenkimu (A klasės pagal *Child-Pugh*, 5-6 balai), organizme buvo 15 % mažesnė, palyginti su sveikų tiriamųjų. Telapreviro pusiausvyros apykaitos ekspozicija tiriamųjų, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balai), organizme buvo 6 % mažesnė, palyginti su sveikų tiriamųjų. Poveikis nesurišto telapreviro koncentracijoms nežinomas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Lytis*

Tiriamąjį lyties ir tinka telapreviro farmakokinetikai buvo įvertinta naudojant populiacijos farmakokinetikos duomenis, gautus II ir III fazės INCIVO tyrimuose. Tiesiogiai susijusio lyties poveikio nenustatyta.

#### *Rаса*

Populiacijos farmakokinetikos analizė vartojant INCIVO HCV užsikrėtusiems pacientams parodė, kad telapreviro ekspozicija juodaodžių/afroamerikiečių ir baltaodžių organizme buvo panaši.

#### *Senyvi pacientai*

Farmakokinetikos duomenys vartojant INCIVO HCV užsikrėtusiems 65 metų ir vyresniems pacientams yra riboti ir nėra duomenų vyresniems kaip 70 metų tiriamiesiems.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### *Toksikologijos ir (arba) farmakologijos tyrimai su gyvūnais*

Tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis telapreviras buvo susijęs su grįžtamu raudonojo kraujo ląstelių parametru sumažėjimu, lydimu regeneracinio atsako. Abiejų žiurkių ir šunų organizme AST/ALT

suaktyvėjimai buvo stebimi daugumoje tyrimų, iš kurių ALT suaktyvėjimas žiurkėms po pasveikimo nesunormalėjo. Histopatologiniai radiniai kepenyse buvo panašūs abiejų žiurkių ir šunų tyrimuose, iš kurių ne visi pokyčiai po pasveikimo pilnai išnyko. Tyrimuose su žiurkėmis (bet ne šunimis) telapreviras sukėlė degeneracinius sėklidžių pokyčius, kurie buvo grįžtami ir nepaveikė vislumo. Apskritai, farmakologijos ir toksikologijos tyrimų su gyvūnais metu ekspozicijos reikšmės, palyginti su reikšmėmis žmogaus organizme, buvo žemos.

#### *Kancerogeninis ir mutageninis poveikis*

Telapreviro galimo kancerogeninio poveikio tyrimai neatlikti. Tiriant įprastų mutageniškumo mėginių serijoje, esant metabolizmo aktyvinimui ir be jo, nei telapreviras, nei pagrindinis jo metabolitas nesukėlė DNR pažaidos.

#### *Vaisingumo pakenkimas*

Tiriant žiurkėse, telapreviras neveikė vaisingumo ar vislumo.

#### *Embriono-vaisiaus vystymasis*

Telapreviras lengvai prasiskverbia per žiurkių ir pelių placentą sukeldamas vaisiaus organizme ekspoziciją, kuri siekia 19-50 % patelės organizme esančios ekspozicijos. Telapreviras nesukėlė jokio teratogeninio poveikio žiurkėms ar pelėms. Vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrime su žiurkėmis buvo stebėtas negyvybingo nėštumo atvejų skaičiaus padidėjimas. Dozavimas gyvūnams nepasiekė jokių ekspozicijos ribų, palyginti su ekspozicija žmogaus organizme.

#### *Išsiskyrimas į pieną*

Skiriant laktacijos laikotarpiu žiurkėms, telapreviro ir jo pagrindinio metabolito koncentracijos piene buvo aukštesnės už stebėtas plazmoje. Žiurkiukų, kurie gimėse buvo veikiami telapreviro, kūno masės gimus buvo normali. Vis dėlto, maitinant telapreviru gydytą patelių pienu, žiurkiukų kūno masės priaugis buvo mažesnis nei įprastai (greičiausiai dėl bjaureimosi skonių). Po atjunkymo žiurkiukų kūno masės priaugis grįžo į normalų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### *Tabletės branduolys*

Hipromeliozės acetatas sukcinatas  
Kalcio-vandenilio fosfatas, bevandenis  
Celiuliozė, mikrokristalinė  
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis  
Natrio laurilsulfatas  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Natrio stearilumaratas

#### *Tabletės apvalė*

Polivinil alkoholis  
Makrogolis  
Tall'as  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai



#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Neišimkite sausiklio.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, kuriame yra 42 plėvele dengtos tabletės, su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu ir indukcinio sandarinimo įdėklų. Papildomai į buteliuką yra įdėtas sausiklis (vienas maišelis arba du maišeliai).

INCIVO tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 buteliukas (iš viso 42 plėvele dengtos tabletės) arba 4 buteliukai (iš viso 168 plėvele dengtos tabletės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

### **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (IAI)**

EU/1/11/720/001 4 buteliukų pakuotė  
EU/1/11/720/002 1 buteliuko pakuotė

### **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. rugsėjo mėn. 19 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujama farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PAS ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Rinkodaros teisės turėtojas turi sutarti su nacionaline kompetetinga institucija dėl sveikatos priežiūros specialistų mokymo paketo formos ir turinio, prieš pradėdant tiekti vaistinį preparatą į rinką valstybėje narėje.

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie tikimasi, kad skirs ar naudos INCIVO, būtų aprūpinti sveikatos priežiūros specialistų mokymo paketu, kuriame yra:

- preparato charakteristikų santrauka;
- paciento informacinis lapelis;
- gydytojo lapelis.

Gydytojo lapelyje turi būti šios pagrindinės dalys:

- saugumo duomenys iš II ir III fazės tyrimų apie išbėrimą ir sunkias odos nepageidaujamas reakcijas;

- išbėrimo ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų dažnumas;
- išbėrimo ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų klasifikavimas ir gydymas, ypač dėl telapreviro ir kitų gydymo komponentų vartojimo tęsimo ar nutraukimo kriterijų;
- išbėrimo pagal skirtingus sunkumo laipsnius nuotraukos.

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

*Neberregistruotas vaistinis preparatas*

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (1 buteliuko pakuotė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės  
telaprevirum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra natrio.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

42 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Nurykite visą tabletę.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-Ų) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/1/720/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

incivo 375 mg



**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ (1 buteliuko pakuotė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės  
telaprevirum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra natrio.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

42 plėvele dengtos tabletės.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Nurykite visą tabletę.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (Ų) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Neišimkite sausiklio.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/720/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (4 buteliukų pakuotė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės  
telaprevirum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra natrio.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

168 plėvele dengtos tabletės (4 buteliukai, kiekviename iš jų yra 42 tabletės).  
Buteliukai atskirai netiekiami.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Nurykite visą tabletę.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/720/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

incivo 375 mg

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ (4 buteliukų pakuotė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės  
telaprevirum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra natrio.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

42 plėvele dengtos tabletės.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Nurykite visą tabletę.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPAŠIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (Ų) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Neišimkite sausiklio.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/720/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės telapreviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra INCIVO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant INCIVO
3. Kaip vartoti INCIVO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti INCIVO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra INCIVO ir kam jis vartojamas

INCIVO veikia prieš hepatito C infekciją sukeltantį virusą ir yra skiriamas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu lėtinei hepatito C infekcijai gyvyti suaugusiems pacientams (18-65 metų). INCIVO sudėtyje yra medžiagos, vadinamos telapreviru, ir jis priklauso vaistų, vadinamų NS3-4A proteazės inhibitoriais, grupei. NS3-4A proteazės inhibitoriai mažina hepatito C virusų kiekį Jūsų organizme. INCIVO privalu nevartoti vieno, jį būtina vartoti kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, kad būtų užtikrintas Jūsų gydymo veiksmingumas. INCIVO galima vartoti pacientams su lėtine hepatito C infekcija, kuriems anksčiau niekada nebuvo taikytas arba buvo taikytas gydymas, kurio pagrindą sudaro interferonas.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant INCIVO

##### INCIVO vartoti negalima:

- jeigu yra alergija telaprevirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Peginterferono alfa ir ribavirino pakuotės lapeliuose žiūrėkite jų vartojimo kontraindikacijų sąrašą (ov., atsargumo priemonės dėl nėštumo vyrams ir moterims), nes INCIVO privalu vartoti kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Jeigu abejojate dėl kurios nors pakuotės lapeliuose nurodytos kontraindikacijos, klauskite gydytojo.

**INCIVO negalima vartoti kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų**, nes jie gali didinti sunkaus šalutinio poveikio riziką ir (arba) turėti įtakos INCIVO ar kito vaisto veikimo būdai.

Vaistas (veikliosios medžiagos pavadinimas)	Vaisto vartojimo tikslas
Alfuzozinas	Padidėjusios prostatos simptomams gydyti (alfa 1 adrenoreceptorių blokatoriai)



Amjodaronas, bepridilis, chinidinas, kiti Ia arba III klasės antiaritminiai vaistai	Kai kuriems širdies sutrikimams, pavyzdžiui, neritmiškam širdies plakimui, gydyti (antiaritminiai vaistai)
Astemizolas, terfenadinas	Alergijos simptomams gydyti (antihistamininiai vaistai)
Rifampicinas	Kai kurioms į tuberkuliozę panašioms infekcijoms gydyti (antimikobakterinis vaistas)
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Migrenai ir galvos skausmams gydyti (skalsių alkaloidai)
Cisapridas	Kai kurioms skrandžio būklėms gydyti (virškinimo trakto peristaltiką veikiantys vaistai)
Paprastoji jonažolė ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Vaistažolių preparatas nerimui mažinti
Atorvastatinas, lovastatinas, simvastatinas	Cholesterolio koncentracijoms mažinti (HMG KoA reduktazės inhibitoriai)
Pimozidas	Psichikos ligoms gydyti (neuroleptikai)
Sildenafilis, tadalafilis	Sildenafilis ar tadalafilis privalo būti vartojami gydyti širdies ar plaučių sutrikimą, vadinamą plautine arterine hipertenzija. Sildenafilis ar tadalafilis vartojami ir kitais tikslais (žr. poskyrį „Kiti vaistai ir INCIVO“).
Kvetiapinas	Šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti.
Midazolamas (vartojant per burną), triazolamas (vartojant per burną)	Vartojami padėti užmigti ir (arba) sumažinti nerimą (sedaciją sukeliantys / migdomieji vaistai)
Karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas	Epilepsijos priepuoliams gydyti (prieštraukuliniai vaistai)

Jeigu vartojate bet kurį iš aukščiau nurodytų vaistų, klauskite gydytojo dėl tokio vaisto pakeitimo kitu.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti INCIVO.

INCIVO privalu vartoti kartu su pegeniterferonu alfa ir ribavirinu. Todėl yra labai svarbu, kad Jūs taip pat perskaitytumėte kartu su šiais vaistais pateikiamus pakuotės lapelius. Jeigu Jūs turite bet kokių klausimų apie vartojamus vaistus, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Įsitikinkite, kad susipažinote su sekančiais dalykais, ir pasakykite Jus nuo hepatito C viruso (HCV) gydančiam gydytojui, jeigu kuris nors iš jų tinka Jums.

- **Odos išbėrimas**  
INCIVO vartojantiems pacientams gali išsivystyti odos išbėrimas. Tai gali būti niežulus su išbėrimu. Paprastai išbėrimas būna nedidelio ar vidutinio sunkumo, bet gali būti ar tapti sunkus ir (arba) pavojingas gyvybei. **Jūs turite nedelsiant kreiptis į gydytoją**, jeigu išsivysto išbėrimas arba esantis išbėrimas sunkėja. Gydyimą INCIVO privalu neatnaujinti, jei Jūsų gydytojas nutraukė šio vaisto skyrimą. **Atidžiai perskaitykite informaciją 4 skyriaus „Galimas šalutinis poveikis“ poskyryje „Bėrimas“.**
- **Anemija (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas)**  
Pasakykite gydytojui, jeigu patiriate nuovargį, silpnumą, dusulį, apsvaigimą ir (arba) jaučiate dažną širdies plakimą. Tai gali būti anemijos simptomai.
- **Širdies problemos**  
Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs turite širdies nepakankamumą, nereguliarų širdies ritmą, lėtą širdies plakimo dažnį, nukrypimą, kuris matomas užrašytoje elektrokardiogramoje (EKG) ir vadinamas ilgo QT intervalo sindromu, arba kraujo giminaičiams buvo širdies būklė, vadinama įgimtu QT intervalo sindromu.

Gydytojas gali pageidauti Jus papildomai tikrinti gydymo INCIVO metu.

- Kepenų problemos  
Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs turėjote kitokių problemų su Jūsų kepenimis, tokių kaip kepenų funkcijos nepakankamumas. Požymiai gali būti odos ar akių pageltimas (gelta), pilvo (ascitas) arba kojų patinimas dėl skysčių kaupimosi, ir kraujavimas iš išsiplėtusių stemplės venų (veniniai mazgai). Gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ligos sunkumą prieš nusprenddamas, ar Jūs galite vartoti INCIVO.
- Infekcijos  
Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs esate užsikrėtę hepatito B infekcija, kad gydytojas galėtų nuspręsti, ar Jums tinka INCIVO.
- Organų persodinimas  
Pasakykite gydytojui, jeigu Jums buvo arba bus persodintos kepenys arba kitas organas, nes tokiomis aplinkybėmis INCIVO Jums gali netikti.

#### Kraujo tyrimai

Gydytojas atliks kraujo tyrimus prieš pradėdamas gydymą ir reguliariai tirs kraują gydymo metu:

- kad išmatuotų kiek daug viruso yra Jūsų kraujyje ir nustatytų, ar Jūs turite tos rūšies (pirmo genotipo) virusą, kurį galima gydyti INCIVO. Su Jūsų gydymu susiję sprendimai gali būti priimti, remiantis šių tyrimų rezultatais. Gydytojas tikrins anksčiau Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir kiek daug viruso yra Jūsų kraujyje. Jeigu Jūsų gydymas yra neveiksmingas, gydytojas gali nutraukti Jūsų vaistų vartojimą. Jeigu Jūsų gydymas nutraukė INCIVO skyrimą, gydymas neturi būti atnaujintas;
- kad patikrintų, ar Jums nėra anemijos (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo);
- kad patikrintų kai kurių kraujo ląstelių kiekio ar biogeninių rodmenų pokyčius. Juos galima matyti Jūsų kraujo tyrimų rezultatuose. Jūsų gydytojas Jums paaiškins šiuos pokyčius. Tyrimų pavyzdžiai yra: kraujo ląstelių kiekio, skydliaulės (Jūsų kakle esanti liauka, kuri reguliuoja Jūsų medžiagų apykaitą) hormonų aktyvumo, kepenų ir inkstų funkcijos tyrimai.

INCIVO buvo vartotas ribotam skaičiui 65 metų ar vyresnių pacientų. Jeigu esate tokio amžiaus, aptarkite INCIVO vartojimą su savo gydytoju.

#### Vaikams ir paaugliams

INCIVO nėra skirtas vartoti vaikams ar paaugliams, nes tyrimų su jaunesniais kaip 18 metų pacientais atlikta nepakankamai.

#### Kiti vaistai ir INCIVO

INCIVO gali daryti poveikį kitiems vaistams arba kiti vaistai gali veikti INCIVO. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų.

Vaistas (veikliosios medžiagos pavadinimas)	Vaisto vartojimo tikslas
Elekainidas, propafenonas	Kai kuriems širdies sutrikimams, pavyzdžiui, nereguliariam širdies plakimui, gydyti (antiaritminiai vaistai)
Alfentanilis, fentanilis	Skausmui slopinti (analgetikas) arba naudojamas sukelti miegą operacijų metu
Digoksinas, intraveninis lidokainas	Kai kuriems širdies sutrikimams, pavyzdžiui, nenormaliam širdies plakimui, gydyti (antiaritminiai vaistai)
Klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas, troleandomicinas	Bakterinėms infekcijoms gydyti (antibakteriniai vaistai)
Varfarinas, dabigatranas	Neleisti susiformuoti kraujo krešuliams (antikoagulantai)

Escitalopramas, trazodonas	Nuotaikos sutrikimams gydyti (antidepresantai)
Metforminas	Diabetui gydyti (vaistai nuo diabeto)
Domperidonas	Vėmimui ir pykinimui gydyti (vaistai nuo vėmimo)
Itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	Grybelinėms infekcijoms gydyti (priešgrybeliniai vaistai)
Kolchicinas	Uždegiminiam artritui gydyti (vaistai podagrai gydyti)
Rifabutinas	Tam tikroms infekcijoms gydyti (antimikobakteriniai vaistai)
Alprazolamas, injekcinis midazolamas	Padėti užmigti ir (arba) mažinti nerimą (benzodiazepinai)
Zolpidemas	Padėti užmigti ir (arba) mažinti nerimą (selektiški sukeltantys ne benzodiazepinų grupės vaistai)
Amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, nizoldipinas, verapamilis	Sumažinti kraujospūdį (kalcio kanalų blokatoriai)
Maravirokas	ŽIV infekcijoms gydyti (CCR5 antagonistas)
Budezonidas, inhaliuojamasis / į nosį vartojamas flutikazonas, per burną vartojamas ar injekcinis deksametazonas	Astmai gydyti arba uždegiminėms ir autoimuninėms būklėms gydyti (kortikosteroidai)
Bozentanas	Širdies ar plaučių sutrikimui, vadinamam plautine arterine hipertenzija, gydyti (endotelino receptorių antagonistas)
Atazanaviras/ritonaviras, darunaviras/ritonaviras, fosamprenaviras/ritonaviras, lopinaviras/ritonaviras	ŽIV infekcijoms gydyti (ŽIV proteazės inhibitoriai)
Abakaviras, efavirencas, tenofoviras, dizoproksilio fumaratas, zidovudinas	ŽIV infekcijoms gydyti (atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai)
Fluvastatinas, pitavastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas	Cholesterolio koncentracijoms mažinti (HMG CoA reduktazės inhibitoriai)
Visų rūšių hormoniniai kontraceptikai (tablečių nuo pastojimo)	Hormoniniai kontraceptikai
Vaistai, kurių pagrindą sudaro estrogenai	Pakeičiamoji hormonų terapija
Ciklosporinas, sirolimusas, tacrolimusas	Imuninei sistemai slopinti (imunosupresantai) – tai yra vaistai, kurie vartojami gydant kai kurias reumatinės ligas arba siekiant išvengti problemų po organo persodinimo
Salmeterolis	Kvėpavimui palengvinti astmos atveju (inhaliuojamieji beta adrenoreceptorių agonistai)
Repaglinidas	II tipo cukriniam diabetui gydyti (gliukozės kiekį kraujyje mažinantis vaistas)
Metadonas	Priklausomybės nuo opioidų (narkotikų) gydymui
Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis	Erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti arba širdies ar plaučių sutrikimui, vadinamam plautine arterine hipertenzija, gydyti (FDE-5 inhibitoriai)

### INCIVO vartojimas su maistu ir gėrimais

INCIVO privalo visada būti vartojamas kartu su maistu. Maistas yra svarbus, kad būtų pasiektos reikiamos vaisto koncentracijos Jūsų organizme.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate **nėščia**, INCIVO privalote nevartoti. INCIVO privalu vartoti kartu su peginterferonu alfa ir

ribavirinu. Ribavirinas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Todėl absoliučiai būtina imtis visų atsargumo priemonių, kad nepastotumėte šio gydymo metu.

Jeigu Jūs arba Jūsų partnerė moteris pastoja gydymo INCIVO metu arba kelių mėnesių laikotarpyje po gydymo, privalote nedelsiant kreiptis į Jūsų gydytoją (žr. toliau poskyrį „Atsargumo priemonės dėl nėštumo moterims ir vyrams“).

Jeigu **žindote kūdikį**, privalote nutraukti žindymą prieš pradėdama vartoti INCIVO. Nežinoma, ar INCIVO veiklioji medžiaga telapreviras patenka į motinos pieną.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

#### Atsargumo priemonės dėl nėštumo moterims ir vyrams

INCIVO būtina vartoti kartu su ribavirinu, o ribavirinas gali būti labai žalingas negimusiam kūdikiui, todėl ir pacientės, ir pacientai privalo imtis **specialių atsargumo priemonių**, kad apsisaugotų nuo nėštumo. Bet kuris kontracepcijos metodas gali neapsaugoti nuo pastojimo, todėl Jūs ir Jūsų partneris privalote naudotis bent dviem veiksmingais kontracepcijos metodais **gydymo INCIVO metu ir vėliau**. Užbaigę gydymo INCIVO kursą, žr. ribavirino pakuotės lapelį, kokios kontracepcijos reikia toliau.

#### Vaisingo amžiaus pacientės ir jų partneriai

Gydantis INCIVO, hormoninis kontraceptikas (tabletė nuo pastojimo) gali būti nepatikimas. Todėl Jūs ir Jūsų partneris privalote naudotis dviem kitais nuo pastojimo apsaugančiais metodais INCIVO vartojimo laikotarpiu ir 2 mėnesius po to, kai baigsite vartoti INCIVO.

Papildomą informaciją žr. peginterferono alfa ir ribavirino pakuotės lapeliuose.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai kurie pacientai gali patirti apalpinimą ar regėjimo problemas gydymo INCIVO metu. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu vartodami INCIVO jaučiate alpulį ar turite problemų su regėjimu. Taip pat žr. peginterferono alfa ir ribavirino pakuotės lapelius.

#### **INCIVO sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra 2,3 mg natrio. Tai turi atsižvelgti pacientai, kurie laikosi dietos su kontroliuojamu natrio kiekiu. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs kontroliuojate druskos kiekį savo maiste ir laikotės dietos su mažu natrio kiekiu.

### **3. Kaip vartoti INCIVO**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Nurodymai, kaip tinkamai vartoti vaistą**

Jūsų gydytojas nuspręs, koks dozavimo planas Jums tinka.

Rekomenduojamas dozavimo planas yra:

- **3 INCIVO tabletės du kartus per parą (ryte ir vakare) su maistu.** Visa paros dozė yra 6 tabletės.
- **arba**
- **2 INCIVO tabletės kas 8 valandas su maistu.** Visa paros dozė yra 6 tabletės.

Jei Jums yra hepatito C ir žmogaus imunodeficitu viruso infekcija ir Jūs vartojate efavirenzą, rekomenduojamas dozavimo režimas yra **3 INCIVO tabletės kas 8 valandas vartojant kartu su maistu.**

Privalote visada gerti INCIVO su maistu, nes tai yra svarbu, kad būtų pasiektos reikiamos vaisto koncentracijos organizme. Jūs privalote nemažinti Jūsų INCIVO dozės. Nurykite visą tabletę. Prieš

nuryjant, tablečių nekramtykite, nelaužykite ar netirpinkite. Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui.

Kadangi INCIVO visada reikia vartoti kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, todėl taip pat šių vaistų pakuotės lapeliuose perskaitykite informaciją apie dozavimo nurodymus. Jeigu reikia pagalbos, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

INCIVO vartokite kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu 12 savaitių. Bendra gydymo peginterferonu alfa ir ribavirinu trukmė įvairuoja nuo 24 iki 48 savaitių priklausomai nuo atsako į gydymą ir ar Jūs buvote gydyti anksčiau. Gydytojas išmatuos Jūsų viruso koncentracijas kraujyje 4-tą ir 12-tą savaitėmis, kad nustatytų gydymo trukmę. Rekomenduojama bendra gydymo trukmė pacientams, kuriems persodintos kepenys, yra 48 savaitės. Pasitarkite su savo gydytoju ir laikykitės rekomenduotos gydymo trukmės.

Jeigu gydytojas nutraukia gydymą INCIVO dėl šalutinio poveikio arba Jūsų gydymo neveiksmingumo, INCIVO vartojimas neturi būti atnaujintas.

### Nuimant vaikų sunkiai atidaromą dangtelį



Plastiko buteliukai yra su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu ir turi būti atidaromi tokiu būdu:

- spauskite nusukamą plastiko dangtelį žemyn tuo tarpu sukdami prieš laikrodžio rodyklę;
- atsuktą dangtelį nuimkite.

### Ką daryti pavartojus per didelę INCIVO dozę?

Tučiuojau kreipkitės patarimo į savo gydytoją arba vaistininką.

Perdozavimo atveju Jums gali pasireikšti pykinimas, galvos skausmas, viduriavimas, sumažėjęs apetitas, nenormalus skonis ir vėmimas.

### Pamiršus pavartoti INCIVO

Jeigu vartojate INCIVO du kartus per parą (ryte ir vakare)

Jeigu **per 6 valandas** pastebėjote, kad pamiršote išgerti INCIVO dozę, Jūs privalote nedelsiant išgerti tris tabletes. Visada vartokite tabletes su maistu. Jeigu apie pamirštą dozę prisiminėte praėjus **daugiau kaip 6 valandoms**, pamirštąją dozę reikia praleisti, o kitas dozes vartoti kaip paprastai. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu vartojate INCIVO kas 8 valandas

Jeigu **per 4 valandas** pastebėjote, kad pamiršote išgerti INCIVO dozę, Jūs privalote nedelsiant išgerti dvi tabletes. Visada vartokite tabletes su maistu. Jeigu apie pamirštą dozę prisiminėte praėjus **daugiau kaip 4 valandoms**, pamirštąją dozę reikia praleisti, o kitas dozes vartoti kaip paprastai. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### Nustojus vartoti INCIVO

Išslyrus atvejus, kai Jūsų gydytojas nurodo nutraukti gydymą, tęskite INCIVO vartojimą siekdami užtikrinti, kad Jūsų vaistas toliau veikia prieš virusą. Gydymą INCIVO privalu neatnaujinti, jei Jūsų gydytojas nutraukė šio vaisto skyrimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

## **Bėrimas**

INCIVO vartojantiems pacientams dažnai atsiranda niežintysis odos išbėrimas. Paprastai išbėrimas yra nedidelio ar vidutinio sunkumo, bet išbėrimas gali būti ar gali tapti sunkus ir (arba) pavojingas gyvybei. Retai pacientams gali būti kitų simptomų su išbėrimu, kas gali būti sunkios odos reakcijos požymis.

### **Jeigu atsirado odos išbėrimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

#### **Be to, tuojau pat kreipkitės į gydytoją:**

- jeigu Jūsų išbėrimas sunkėja, ARBA
- jeigu Jums kartu su išbėrimu atsirado kitų simptomų, tokių kaip:
  - karščiavimas;
  - nuovargis;
  - veido patinimas;
  - limfmazgių patinimas, ARBA
- jeigu Jums yra plačiai išplitęs išbėrimas su odos lupimusi, kuris gali būti kartu su karščiavimu, į gripą panašiais simptomais, skausmingomis odos pūslėmis ir pūslėmis burnoje, akyse ir (arba) ant lytinių organų.

Gydytojas turės patikrinti Jūsų išbėrimą, kad galėtų nuspręsti kaip jį gydyti. Gydytojas gali nutraukti Jūsų gydymą. Gydymą INCIVO privalu neatnaujinti, jei Jūsų gydytojas nutraukė šio vaisto skyrimą.

#### **Taip pat nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu išsivystė kuris nors iš toliau išvardytų simptomų:**

- nuovargis, silpnumas, dusulys, apsvaigimas ir (arba) dažni širdies plakimo jautimas. Tai gali būti anemijos (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) simptomai;
- apalpinimas;
- skausmingas sąnarių, dažniausiai pėdos, uždegimas (po lagra);
- problemos su Jūsų regėjimu;
- kraujavimas iš išangės;
- veido patinimas.

Su INCIVO vartojimu susijusio šalutinio poveikio dažnis yra nurodytas žemiau.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija);
- pykinimas, viduriavimas, vėmimas;
- išsipūtusios venos tiesiojoje žarnoje ir išangėje (hemorojus), skausmas išangėje ar tiesiojoje žarnoje;
- odos išbėrimas ir odos niežėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- grybelinė infekcija burnoje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje, limfocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio sumažėjimas, skydliaukės veiklos susilpnėjimas, šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas Jūsų kraujyje, kalcio koncentracijos sumažėjimas Jūsų kraujyje, bilirubino koncentracijos padidėjimas Jūsų kraujyje;
- skonio pokytis;
- apalpinimas;
- niežėjimas aplink ar netoli išangės, kraujavimas aplink arba netoli išangės ar tiesiosios žarnos, mažas įplyšimas su išange besiribojančioje odoje, kuris gali sukelti skausmą ir (arba) kraujavimą tuštinantis;
- raudona, trūkinėjanti, sausa, žvynuota oda (egzema), išbėrimas su raudona, trūkinėjančia, sausa, žvynuota oda (eksfoliacinis išbėrimas);
- veido patinimas, rankų ir (arba) kojų patinimas (edema);
- nenormalus preparato skonis.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- kreatinino koncentracijos padidėjimas Jūsų kraujyje;
- skausmingas sąnarių, daugiausia pėdos, uždegimas (podagra);
- akies užpakalinės dalies (tinklainės) pažeidimas;
- išangės ir tiesiosios žarnos uždegimas;
- kasos uždegimas;
- sunkus išbėrimas, kuris gali būti kartu su karščiavimu, nuovargiu, veido ir limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ar plaučiams (reakcija, kuri vadinama DRESS);
- dilgėlinė (urtikarija);
- dehidratacija. Tarp dehidratacijos požymių ir simptomų yra padidėjęs troškulys, sausa burna, sumažėjęs šlapinimosi dažnis ar šlapimo kiekis, ir tamsios spalvos šlapimas. Kombinuoto gydymo INCIVO metu yra svarbu organizme išlaikyti pakankamą vandens kiekį vartojant skysčius.

Retas šalutinis poveikis (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- plačiai išplitęs sunkus išbėrimas su odos lupimusi, kuris gali būti kartu su karščiavimu, gripą panašiais simptomais, pūslėmis burnoje, akyse ir (arba) ant lytinių organų (Stevens-Johnson sindromas).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

Be to, apie peginterferonui alfa ir ribavirinui praneštą šalutinį poveikį žr. šių vaistų pakuotės lapeliuose.

## **5. Kaip laikyti INCIVO**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

INCIVO tabletes reikia laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Kiekviename buteliuke yra vienas arba du sausiklio maišeliai, kad tabletės išliktų sausas. Šio sausiklio negalima išimti iš buteliuko. Sausiklio negalima valgyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **INCIVO sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra telapreviras. Kiekvienoje INCIVO tabletėje yra 375 mg telapreviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

*Tabletės branduolys*

Hipromeliozės acetatas sukcinatas, kalcio-vandenilio fosfatas (bevandenis), mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio laurilsulfatas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio stearilfumaratas.

### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172).

### INCIVO išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvelė dengta tabletė. Geltonos spalvos kapletės pavidalo maždaug 20 mm ilgio tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „T375“.

INCIVO tiekiamas pakuotėse, kurių kartono dėžutėje yra 1 buteliukas arba 4 buteliukai. Kiekviename buteliuke yra vienas maišelis arba du maišeliai, kurie išlaiko tabletes sausas (sausiklis).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Rinkodaros teisės turėtojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“  
Gedimino 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 3201/55  
CZ-150 00 Iřm, 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  
Brngnerødvej 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

### Nederland

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



**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 1 494 567 411

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistof hf.  
Hörgaúni 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

**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 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedrosa, 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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas