

ILISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 2,3 mg naatriumi igas õhukese polümeerikattega tablettis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

INCIVO kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga on näidustatud 1. genotüübi kroonilise hepatiit C raviks täiskasvanud kompenseeritud maksahaigusega (sh tsirroosiga) patsientidel:

- kes ei ole varem ravi saanud;
- kes on varem saanud ravi kas ainult alfainterferooniga (pegüleeritud või mittepegüleeritud) või kombinatsioonis ribaviriiniga, sh korduvhaiged, osaliselt ravile allunud ja ravile mitteallunud (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi INCIVO'ga peab alustama ja jälgima kroonilise hepatiit C ravile spetsialiseerunud arst.

Annustamine

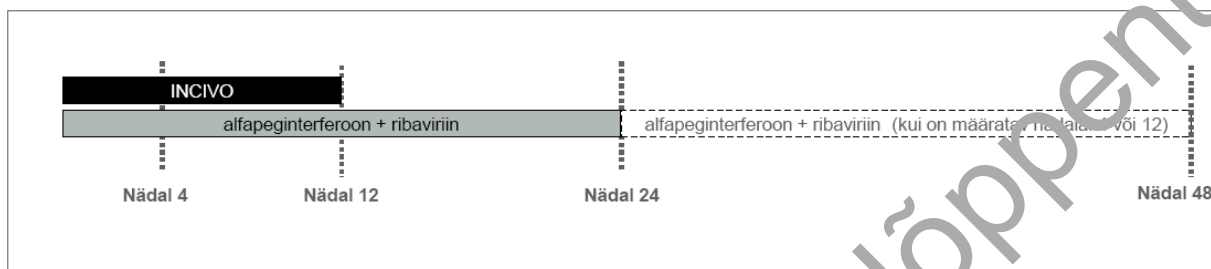
INCIVO'ga 125 mg annus (kolm 375 mg õhukese polümeerikattega tabletti) tuleb võtta suukaudselt kaks korda ööpäevas koos toiduga. Teise võimalusena võib võtta suukaudselt 750 mg (kaks 375 mg tabletti) iga 8 tunni järel (ööpäevane koguannus on 6 tabletti (2 250 mg) koos toiduga. INCIVO võtmise ilma toiduta või hoolimata annustamisintervallidest võib põhjustada telapreviiri kontsentratsiooni vähenemist plasmas, mis võib vähendada INCIVO ravitoimet.

INCIVO't peab manustama koos ribaviriini ja alfa 2a- või -2b-peginterferooniga. Alfa-2a- või -2b-peginterferooni valimise kohta lugege palun lõike 4.4 ja 5.1. Alfapeginterferooni ja ribaviriini spetsiifilise annustamise kohta peab lugema nende ravimite omaduste kokkuvõtetest.

Ravi kestus – Eelnevalt ravi mittesaanud täiskasvanud ja eelnevalt ravi saanud uuesti haigestunud
Ravi INCIVO'ga peab alustama kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga ning ravi peab kestma 12 nädalat (vt joonis 1).

- Nädalatel 4 ja 12 allpool määramispiiri hepatiit C viiruse ribonukleiinhappega (HCV RNA-ga) (sihtväärtus määramatu) patsiendid saavad täiendavalt 12 nädalat ainult alfapeginterferooni koos ribaviriiniga, nii et ravi kogupikkuseks on 24 nädalat.
- Kas nädalal 4 või nädalal 12 määratava HCV RNA-ga patsiendid saavad täiendavalt 36 nädalat ainult alfapeginterferooni koos ribaviriiniga, nii et ravi kogupikkuseks on 48 nädalat.
- Kõigil tsirroosiga patsientidel, sõltumata sellest kas neil on HCV RNA nädalal 4 või 12 allpool määramispiiri (sihtväärtus määramatu), on soovitatav saada täiendavalt 36 nädalat ainult alfapeginterferooni koos ribaviriiniga, nii et ravi kogupikkuseks on 48 nädalat (vt lõik 5.1).

Joonis 1: Ravi kestus eelnevalt ravi mitte saanud patsientidel ja eelnevalt ravi saanud uuesti haigestunud

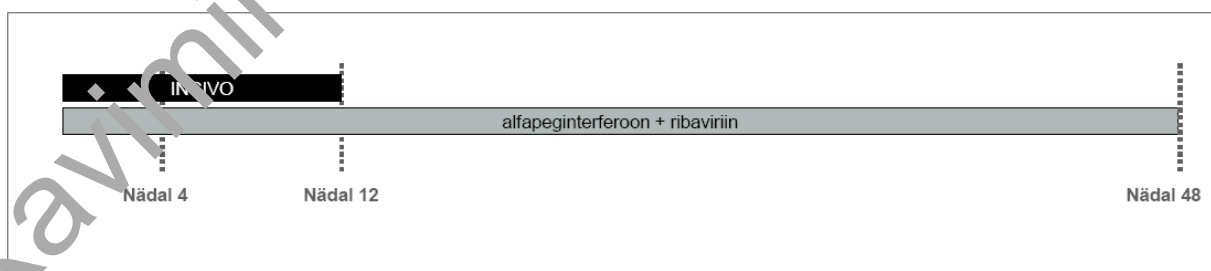


Nädalatel 4 ja 12 tuleb kontrollida HCV RNA taset, et määrata ravi kestus. Kolmanda faasi uuringutes kasutati allpool määramispiiri oleva HCV RNA taseme (sihtväärtus määramatu) tuvastamiseks sensitiivset reaalaja PCR uuringut, mille kvantitatiivne piirväärtus oli 25 IU/ml ja allpool määramispiiri olev tase oli 10...15 IU/ml (vt lõik 5.1). Ravi kestus tule otsustamisel ei tohi määratavat HCV RNA taset, mis jääb kvantiteedilt uuringu alusest normi piirist allapoole, kasutada „määramatu“ tulemuse (sihtväärtus määramatu) samaväärse asendajana, kuna seetõttu võib ravi kestus jääda ebapiisavaks, mis võib viia retsidiivide sagedamini. Vt tabelist 1 juhiseid ravi lõpetamiseks INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Ravi kestus - varem ravi saanud täiskasvanud kellel on eelnevalt osalisi retsidiive või kes ei ole ravile allunud

Ravi INCIVO'ga peab alustama kombinatsiooniga alfapeginterferooni ja ribaviriiniga ning seda tuleb jätkata 12 nädalat, seejärel jätkata ainult alfapeginterferooni ja ribaviriini ravi (ilma INCIVO'ta) ravi kogukestusega 48 nädalat (vt joonis 2).

Joonis 2: Ravi kestus varem ravi saanud patsientidel, kellel on eelnevalt osalisi retsidiive või kes ei ole ravile allunud



Nädalatel 4 ja 12 tuleb kontrollida HCV RNA taset. Vt tabelist 1 juhiseid ravi lõpetamiseks INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Kõik patsiendid

Kuna on äärmiselt ebatõenäoline, et inadekvaatse viirusvastusega patsiendid võiksid saavutada püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR), on soovitatav, et patsiendid, kellel 4. või 12. ravinädalal on HCV RNA > 1 000 IU/ml, lõpetaksid ravi (vt tabel 1).

Tabel 1: Juhised ravi lõpetamiseks INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga		
Ravim	HCV RNA > 1 000 IU/ml 4. ravinädalal^a	HCV RNA > 1 000 IU/ml 12. ravinädalal^a
INCIVO	Lõpetada jäädavalt	INCIVO ravi on lõpetatud
Alfapeginterferoon ja ribaviriin	Lõpetada jäädavalt	

^a ravi INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Need juhised ei pruugi samal viisil kehtida, kui enne INCIVO-ravi on rakendatud sissejuhatavat ravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga (vt lõik 5.1).

Ükski kolmanda faasi uuringute patsientidest, kellel oli kas 4. või 12. ravinädalal HCV RNA > 1 000 IU/ml, ei saavutanud ravi jätkamisel alfapeginterferooni ja ribaviriiniga püsivat ravivastust. Kolmanda faasi uuringus osalenud eelnevalt ravi mitte saanud patsientidest saavutas püsiva ravivastuse 4/16 (25%) patsienti, kellel oli 4. ravinädalal HCV RNA tase vahemikus 100 IU/ml kuni 1 000 IU/ml. Patsientidest, kellel oli 12. ravinädalal HCV RNA tase vahemikus 100 IU/ml kuni 1 000 IU/ml, saavutas püsiva ravivastuse 2/8 (25%).

Patsientidel, kes eelnevalt ei ole ravile allunud, tuleb kaaluda täiendava HCV RNA analüüsi teostamist 4. kuni 12. ravinädalal. Kui HCV RNA kontsentratsioon on > 1 000 IU/ml, tuleb lõpetada ravi INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Patsiendid, kes saavad kokku 48-nädalast ravi, tuleb ravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga lõpetada, kui HCV RNA tase on määratav 24. või 36. nädalal.

INCIVO't tuleb võtta koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, et vältida ravi ebaõnnestumist.

Vältimaks ravi ebaõnnestumist, ei tohi INCIVO annust vähendada ega ravi katkestada.

Kui INCIVO ravi lõpetatakse ravimi kõrvaltoimete või puuduliku virooloogilise ravivastuse tõttu, ei tohi INCIVO ravi uuesti alustada.

Annuse modifitseerimise, ravikatkestuste, ravi lõpetamise ja jätkamise kohta alfapeginterferooni ja ribaviriiniga lugege juhiseid vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest (vt lõik 4.4).

Juhul kui kaks korda ööpäevas manustamise korral INCIVO annus on jäänud võtmata ja möödunud on kuni 6 tundi selle tavalisest võtmise ajast, tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid määratud INCIVO annuse koos toiduga nii kiiresti kui võimalik. Kui annuse võtmata jätmist märgatakse rohkem kui 6 tundi pärast annuse tavalist võtmise aega, tuleb võtmata jäänud annus vahele jätta ja patsient peab jätkama tavapärase annustamisskeemiga.

Juhul kui iga 8 tunni järel manustamise korral INCIVO annus on jäänud võtmata ja möödunud on kuni 4 tundi selle tavalisest võtmise ajast, tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid määratud INCIVO annuse koos toiduga nii kiiresti kui võimalik. Kui annuse võtmata jätmist märgatakse rohkem kui 4 tundi pärast annuse tavalist võtmise aega, tuleb võtmata jäänud annus vahele jätta ja patsient peab jätkama tavapärase annustamisskeemiga.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Puuduvad kliinilised andmed INCIVO kasutamise kohta HCV patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske neerukahjustus (CrCl ≤ 50 ml/min) (vt lõik 4.4). Raske neerukahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel ei ole täheldatud telapreviiri ekspositsiooni kliiniliselt olulist muutust (vt lõik 5.2). Seetõttu ei ole neerukahjustusega HCV patsientidel soovitatav muuta INCIVO annustamist.

Puuduvad kliinilised andmed INCIVO kasutamise kohta hemodialüüsipatsientidel.

Patsientide puhul, kellel on CrCl < 50 ml/min, vaadake ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Maksakahjustus

INCIVO ei ole soovitatav mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh B või C, skoor ≥ 7) või dekompenseeritud maksahaiguse korral (astsiiit, portaalhüpertensiooni verejooks, entsefalopaatia ja/või ikterus, mis ei ole tingitud Gilberti sündroomist, vt lõik 4.4). INCIVO annust ei ole vaja kohandada, kui seda manustatakse kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A, skoor 5...6) hepatiit C patsientidele.

Vaadake ka alfapeginterferooni ja ribaviriini (mis on vastunäidustatud Child-Pugh skooriga ≥ 6) ravimi omaduste kokkuvõtteid.

HCV/1. tüüpi inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) koinfektsioon

HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsiente ravitakse samamoodi nagu HCV monoinfektsiooniga patsiente. Hoolikalt tuleb arvestada ravimite koostoimetega, vt lõigud 4.4 ja 4.5. Efavirens-põhise raviskeemi puhul saavad patsiendid INCIVO't annuses 1125 mg iga 8 tunni järel. Ravi tulemused HIV koinfektsiooniga patsientidel vt lõik 5.1.

Maksatransplantaadiga, ilma maksatsirroosita patsiendid

INCIVO-ravi peab alustama koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, manustades seda kombinatsiooni 12 nädala jooksul ning seejärel jätkatakse veel 36 nädala jooksul ainult alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, nii et ravi kogukestus on 48 nädalat. Stabiilsel maksatransplantaadiga patsientidel ei ole INCIVO annuseid vaja kohandada (vt lõigud 4.8 ja 5.1). INCIVO-ravi alustamisel on soovitatav kasutada väiksemat ribaviriini annust (600 mg ööpäevas; vt lõik 5.1). INCIVO-ravi alustamisel ja ärajätmisel peab samaaegselt manustatavaid takroliimuse või tsüklosporiin A annuseid märkimisväärselt kohandama (vt lõigud 4.4 ja 4.5, Immunosupressandid).

Eakad

INCIVO kasutamise kohta ≥ 65 -aastastel HCV patsientidel on olemas piiratud kliinilised andmed.

Lapsed

INCIVO ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Patsiente tuleb õpetada, et nad neelaksid tabletid alla tervelt (nt ei tohi patsiendid tabletti närida, murda ega lahustada).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Samaaegne manustamine koos toimeainetega, mille kliirens on tugevasti sõltuv CYP3A-st ja mille suurenenud kontsentratsioonid plasmas toob kaasa tõsised ja/või eluohtlikud tüsistused. Sellised toimeained on alfososiin, amiodaroon, bepridiil, kinidiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, tungaltera derivaadid (dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin), lovastatiin, simvastatiin, atorvastatiin, sildenafiil või tadalafil (ainult kasutamisel kopsuarteri hüpertensiooni raviks), kvetiapiin ja suukaudselt manustatavad midasolaam või triasolaam (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos Ia või III klassi antiarütmikumidega, v.a intravenoosne lidokaiin (vt lõik 4.5).

INCIVO samaaegne manustamine koos toimeainetega, mis tugevalt indutseerivad CYP3A-d, nt rifampitsiin, naistepunaürt (*Hypericum perforatum*), karbamasepiin, fenütoin ja fenobarbitaal ja võivad seetõttu põhjustada vähenenud ekspositsiooni INCIVO'le ja toime kaotust.

Vaadake alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtetest nende ravimite vastunäidustusi, sest INCIVO't peab kasutama kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske lööve

INCIVO kombinatsioonravi jooksul on teatatud rasketest, potentsiaalselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud nahareaktsioonidest. Turuletulekujärgse kogemuse jooksul on esinenud toksilist epidermise nekrolüüsi (TEN), sh surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.8). Surmaga lõppenud juhtudest teatati patsientidel, kellel esinesid progresseeruv lööve ja süsteemsed sümptomid ning kellel jätkati INCIVO kombinatsioonravi pärast tõsise nahareaktsiooni diagnoosimist.

Platseebokontrolliga teise ja kolmanda faasi uuringutes teatati raskest lööbest (peamiselt eksematoosne, kihelusega ja hõlmab enam kui 50% kehapinnast) 4,8% patsientidest, kes said INCIVO kombinatsioonravi, võrreldes 0,4% alfapeginterferooni ja ribaviriini saanud patsientide seas. Olemasolevad andmed viitavad, et alfapeginterferoon ja tõenäoliselt ka ribaviriin võivad suurendada INCIVO kombinatsioonraviga seotud lööbe esinemissagedust ja raskusastet.

5,8% patsientidest lõpetasid INCIVO monoravi lööbeliste tüsistuste tõttu ja 2,6% patsientidest lõpetasid INCIVO kombineeritud ravi lööbeliste tüsistuste tõttu, võrreldes nulltulemusega alfapeginterferooni ja ribaviriini saanute seas.

Platseebokontrolliga teise ja kolmanda faasi uuringutes kahtlustati 0,4% patsientidest ravimlöövet koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomite sündroomiga (**DRESS** - *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). INCIVO kliinilise kogemuse jooksul on vähenenud kui 0,1% patsientidest esinenud **Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)**. Kõik need reaktsioonid lahenesid ravi katkestamisel.

DRESS sündroomi puhul esineb lööve koos eosinofiiliaga, millega kaasneb üks või mitu järgmistest nähtudest: palavik, lümfadenopaatia, näoturse ja siseorganite haaratus (maks, neerud, kopsud). See võib tekkida igal ajal pärast ravi alustamist, ent enamasti ilmnes kuuendal kuni kümnendal nädalal pärast INCIVO ravi alustamist.

Ravimi väljakirjutaja peab tagama, et patsiendid on täielikult informeeritud raske lööbe riskist ning vajadusest konsulteerida ravimi väljakirjutajaga otsekohe, kui neil peaks esinema olemasoleva lööbe halvenemine või tekkima uus lööve. Kõiki lööbeid tuleb jälgida progresseerumise suhtes kuni lööbe kadumiseni. Lööbe kadumiseks võib kuluda mitu nädalat. Et vältida olukorda, kus on ebaselge, milline ravimpreparaat aitab kaasa raske nahareaktsiooni tekkele, tuleb INCIVO kombineeritud ravi manustamise ajal kasutada ettevaatusega teisi ravimeid, millega võivad kaasneda rasked nahareaktsioonid. Tõsise nahareaktsiooni tekkimisel tuleb kaaluda teiste kasutatavate ravimite ärajätmist, mis teadaolevalt võivad põhjustada tõsiseid nahareaktsioone.

Täiendavat informatsiooni kerge kuni mõõduka lööbe kohta lugege lõigust 4.8.

Soovitused nahareaktsioonide jälgimiseks ja INCIVO, ribaviriini ja alfapeginterferoon-ravi lõpetamiseks on kokku võetud alljärgnevas tabelis:

Nahareaktsioonide ulatus ja nähud	Soovitused nahareaktsioonide jälgimiseks ja INCIVO, ribaviriini ja alfapeginterferoon-ravi lõpetamiseks raske lööbe puhul
Kerge lööve: lokaliseerunud nahalööve ja/või piirdunud ulatusega nahalööve (kuni mitmes isoleeritud kehapiirkonnas)	Jälgida progresseerumise või süsteemsete sümptomite suhtes, kuni lööve on taandunud.

<p>Mõõdukas lööve: Difuusne lööve \leq 50% kehapinnast</p>	<p>Jälgida progresseerumise või süsteemsete sümptomite suhtes, kuni lööve on taandunud. Kaaluda dermatoloogi konsultatsiooni.</p> <p>Mõõduka lööbe korral, mis progresseerub, tuleb kaaluda INCIVO-ravi jäädavat lõpetamist. Kui lööve ei parane 7 päeva jooksul pärast INCIVO ravi ärajätmist, tuleb katkestada ravi ribaviriiniga. Kui lööve halveneb vaatamata telapreviiri ärajätmisele, tuleb ribaviriini võibolla kiiremini ära jätta. Alfapeginterferoon-ravi võib jätkata, välja arvatud juhul, kui selle ravimi ärajätmine on meditsiiniliselt näidustatud.</p> <p>Kui mõõdukas lööve progresseerub raskes (\geq 50% kehapinnast), lõpetada jäädavalt INCIVO manustamine (vt allpool).</p>
<p>Raske lööve: Lööbe ulatus $>$ 50% kehapinnast või kaasnevad vesiiklid, bullad, haavandumised, mille põhjuseks ei ole SJS</p>	<p>Lõpetada otsekohe ja jäädavalt INCIVO manustamine. Soovitav on dermatoloogi konsultatsioon.</p> <p>Jälgida progresseerumise suhtes või süsteemseid sümptomeid, kuni lööve on taandunud.</p> <p>Alfapeginterferooni ja ribaviriini manustamist võib jätkata. Kui 7 päeva jooksul pärast INCIVO ärajätmist ei täheldata paranemist, tuleb kaaluda järjestikust või üheaegset ribaviriini ja/või alfapeginterferoon-ravi katkestamist. Meditsiinilise näidustuse esinemisel võib vajalik olla alfapeginterferooni ja ribaviriini manustamise varasem katkestamine või ärajätmine.</p>
<p>Tõsised nahareaktsioonid, sh lööve koos süsteemsete sümptomitega, progresseeruv rasketüüpi lööve, kahtlustatud või diagnoositud generaliseerunud bulloossed erupatsioonid, DRESS, SJS/TEN, äge generaliseerunud eksantem, toosne pustuloos, multiformne erüteem</p>	<p>Lõpetada otsekohe ja jäädavalt INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriini manustamine. Konsulteerida dermatoloogiga.</p>

Kui INCIVO ravi on lõpetatud nahareaktsiooni tõttu, ei tohi seda uuesti alustada. Lugege ka alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtetest nende ravimitega seonduvate raskete nahareaktsioonide kohta.

Aneemia

Ilalsete bokontrolliga teise ja kolmanda faasi kliinilistes uuringutes suurenes aneemia üldine esinemissagedus ja raskus koos INCIVO kombineeritud raviga, võrreldes ainult alfapeginterferooni ja ribaviriinraviga. Hemoglobiini väärtused $<$ 10 g/dl leiti 34% patsientidest, kes said INCIVO kombineeritud ravi ja 14% patsientidest, kes said alfapeginterferooni ja ribaviriini. Hemoglobiini väärtused $<$ 8,5 g/dl leiti 8% INCIVO kombineeritud ravi saanud patsientidest võrreldes 2% patsientidest, kes said alfapeginterferooni ja ribaviriini. Hemoglobiinitaseme langus esineb esimese 4 ravinädala jooksul, madalaimate väärtustega INCIVO annustamise lõpus. Hemoglobiini väärtused paranevad järkjärgult pärast INCIVO annustamise lõpetamist.

Hemoglobiini väärtusi tuleb regulaarsete intervallidega hinnata enne INCIVO kombineeritud ravi ja selle ajal (vt lõik 4.4, Laboratoorsed uuringud).

Ravi tõttu tekkinud aneemia puhul on eelistatud strateegiaks ribaviriini annuse vähendamine. Ribaviriini annuse vähendamise ja/või ravi lõpetamise kohta lugege teavet ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest. Kui aneemia raviks lõpetatakse püsivalt ribaviriinravi, tuleb ka INCIVO ravi jäädavalt lõpetada. Kui aneemia tõttu lõpetatakse INCIVO manustamine, võib patsientidel jätkata ravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Ribaviriinravi võib uuesti alustada vastavalt ribaviriini annuste kohandamise juhistele. INCIVO annust ei tohi vähendada ja INCIVO ravi ei tohi pärast lõpetamist uuesti alustada.

Rasedus ja kontratseptsiooninõuded

Kuna INCIVO't peab kasutama kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, kehtivad nende ravimite vastunäidustused ja hoiatused ka kombineeritud ravi suhtes.

Kõigil loomaliikidel on pärast ribaviriini ekspositsiooni näidatud olulisi teratogeenseid ja/või embrüotsiidseid toimeid, mistõttu naissoost patsientidel ja meespatsientide naispartneritel tuleb rakendada äärmist hoolikust raseduse vältimisel.

Fertiilses eas naispatsiendid ja nende meespartnerid, aga ka meespatsiendid ja nende naispartnerid peavad kasutama 2 tõhusat rasestumisvastast meetodit INCIVO ravi ajal ja edaspidi vastavalt soovitudele, mis on esitatud ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttes ning kirjeldatud allpool.

INCIVO annustamise ajal ja kuni kahe kuu jooksul pärast INCIVO ravi lõpetamist võib jätkata hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist, kuid need ei peaks olema usaldusväärsed (vt lõik 4.5). Selle aja jooksul peavad fertiilses eas naispatsiendid kasutama kahte efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Kaks kuud pärast INCIVO ravi lõpetamist sobivad hormonaalsed rasestumisvastased vahendid taas kasutamiseks ühe kahest nõutavast efektiivsest rasestumisvastasest meetodist.

Lisainfo vt lõigud 4.5 ja 4.6.

Kardiovaskulaarsed toimed

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringu tulemused näitasid telapreviiri mõõdukat toimet QTcF intervallile annuses 1 875 mg iga 8 tunni järel platseebokohandatud maksimaalse keskmise pikenedamisega 8,0 msec (90% UI: 5,1... 10,9) (vt lõik 5.1). Selle annuse puhul oli ekspositsioon võrreldav HCV-infektsiooniga patsientide ekspositsiooniga, kellele annustati 750 mg INCIVO't iga 8 tunni järel pluss alfapeginterferoon ja ribaviriin. Nende leidude võimalik kliiniline tähendus on ebaselge.

INCIVO't tuleb kasutada ettevaatusega Ic klassi antiarütmikumide propafenooni ja flekainiidiga, rakendades sobivat kliinilist ja EKG jälgimist.

Ettevaatus on soovitatav INCIVO väljakirjutamisel samaaegselt ravimitega, millel on teadaolevalt QT intervalli pikendav toime ja mis on CYP3A substraadid, nt erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, posakonasool, vorikonasool, ketokonasool, takroliimus, salmeterool (vt lõik 4.5). INCIVO samaaegset manustamist domperidooniga tuleb vältida (vt lõik 4.5). INCIVO võib suurendada samaaegselt manustatud ravimite kontsentratsioone ja selle tulemuseks võib olla suurenenud risk nendega kaasnevate südame kõrvaltoimete tekkeks. Juhul kui selliste ravimite manustamist koos INCIVO'ga peetakse rangelt hädavajalikuks, on soovitatav kliiniline jälgimine, sh EKG hindamised. Lugege ka lõigust 4.3 ravimite kohta, mis on vastunäidustatud kasutamiseks koos INCIVO'ga.

INCIVO kasutamist tuleb vältida kaasasündinud QT intervalli pikenedamisega patsientidel, samuti juhul kui perekonnas on esinenud kaasasündinud QT intervalli pikenedamist või äkksurma. Juhul kui ravi INCIVO'ga peetakse neil patsientidel rangelt hädavajalikuks, tuleb patsiente hoolikalt jälgida, sh EKG hindamised.

Kasutage INCIVO't ettevaatusega patsientidel, kellel esineb:

- anamneesis omandatud QT intervalli pikenedamine;
- kliiniliselt oluline bradükardia (püsiv südamerütm < 50 lööki minutis);
- anamneesis südamepuudulikkus koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemisega;
- vajadus ravimite järele, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli, kuid mille metabolism ei sõltu peamiselt CYP3A4-st (nt metadoon, vt lõik 4.5).

Sellised patsiendid peavad olema hoolikalt jälgitud, sh EKG hindamised.

Elektrolüütide häired (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia) peavad olema kontrollitud ja vajadusel korrigeeritud enne ravi alustamist INCIVO'ga ja ravi ajal.

Kasutamine kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel

On kindlaks tehtud, et hüpoalbumineemia ja vereliistakute väike arv on nähud, mis ennustavad mitteravimise maksahaigusest kui ka interferoonipõhistest ravimitest põhjustatud raskete tüsistuste teket (nt maksa dekompensatsioon, rasked bakteriaalsed infektsioonid). Lisaks on täheldatud aneemia suurt esinemissagedust INCIVO ja ribaviriini kasutamisel selliste nähtudega patsientidel. INCIVO kombinatsioonis peginterferooni ja ribaviriiniga ei ole soovitatav patsientidele, kellel vereliistakute arv on < 90 000/mm³ ja/või albumiin < 3,3 g/dl. Kui INCIVO't kasutatakse kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel, on soovitatav patsiendi hoolikas jälgimine ja kõrvaltoimete varajane ravi.

Laboratoorsed uuringud

HCV RNA taset tuleb kontrollida nädalatel 4 ja 12 ja vastavalt kliinilisele vajadusele (vt ka INCIVO ravi lõpetamise juhiseid, lõik 4.2).

Kõigil patsientidel tuleb enne INCIVO kombineeritud ravi alustamist läbi viia järgmised laboratoorsed uuringud (täisvereanalüüs koos valgeverevalguga, elektrolüüdid, kreatiniin seerumis, maksafunktsiooni analüüsid, TSH, kusihape).

INCIVO kombineeritud ravi alustamiseks on soovitatavad ravieelsed väärtused:

- Hemoglobiin: ≥ 12 g/dl (naised); ≥ 13 g/dl (mehed)
- Vereliistakute hulk $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- Absoluutne neutrofiilide hulk $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Adekvaatselt kontrollitud kilpnäärme funktsioon (TSH)
- Kalkuleeritud kreatiniini kliirens ≥ 50 ml/min
- Kaalium $\geq 3,5$ mmol/l
- Albumiin > 3,3 g/dl

Hematoloogilised hindamised (sh valgeverevalg) on soovitatavad nädalatel 2, 4, 8 ja 12 ning vastavalt kliinilisele vajadusele.

Biokeemilised hindamised (elektrolüüdid, kreatiniin seerumis, kusihape, maksaensüümid, bilirubiin, TSH) on soovitatavad sama sagedusega nagu hematoloogilised hindamised või vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.8).

Lugege alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid, sh raseduse testimise nõudeid (vt lõik 4.6).

INCIVO kasutamine kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kõik kolmanda faasi uuringud on läbi viidud INCIVO ja ribaviriini kombineerimisel alfa-2a-peginterferooniga. Puuduvad andmed INCIVO kasutamisest alfa-2b-peginterferooniga eelnevalt ravitud patsientidel ning eelnevalt ravi mitte saanud patsientide kohta on olemas piiratud andmed. Eelnevalt ravi mitte saanud patsientidel, kes said alfa-2a-peginterferooni/ribaviriini (n = 80) või alfa-2b-peginterferooni/ribaviriini (n = 81) kombineeritult koos INCIVO'ga ühes avatud uuringus, olid võrreldavad püsiva ravivastuse määrad. Siiski esines alfa-2b-peginterferooniga ravi saanud

patsientidel sagedamini viiruse läbimurret ja neil oli väiksem tõenäosus vastata lühendatud kestusega ravi kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Üldist

INCIVO't ei tohi manustada monoteraapiana ja seda peab välja kirjutama ainult kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist INCIVO'ga tutvuda alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Puuduvad kliinilised andmed korduvat ravi saanud patsientide kohta, kellel on ebaõnnestunud HCV NS3-4A proteaasi inhibiitoril põhinev ravi (vt lõik 5.1).

Puudulik viroloogiline vastus

Ebapiisava viroloogilise ravivastusega patsientidel tuleb ravi lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.4, Laboratoorsed uuringud).

INCIVO kasutamine teiste HCV genotüüpide ravis

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis toetaksid nende patsientide ravi, kellel esineb mõni muu HCV genotüüp kui genotüüp 1. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada INCIVO't mitte-genotüüp-1 HCV-ga patsientidel.

Neerukahjustus

Mõõduka või raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) patsientide ning hemodialüüsipatsientide puhul ei ole ohutus ja efektiivsus tõestatud. Vt lõik 4.4 „Laboratoorsed uuringud“. Vaadake ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest patsientide kohta, kellel on $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

INCIVO't ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C, skoor ≥ 10) või dekompenseeritud maksahaiguse (astsiit, portaalhüpertensiooni verejooks, entsefalopaatia ja/või ikterus, mis ei ole tingitud Gilberti sündroomist) korral ja seda ei ole soovitatav kasutada nendes populatsioonides.

INCIVO't ei ole uuritud HCV infektsiooniga mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B, skoor 7...9). HCV-negatiivsetel mõõduka maksakahjustusega patsientidel on täheldatud ekspositsiooni vähenemist terapeuviirile. INCIVO sobivat annust hepatiit C infektsiooniga mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada INCIVO't nendel patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lugege alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid, kuna neid ravimeid tuleb manustada koos INCIVO'ga.

Organsiirdamise patsiendid

INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooni hinnati 74-l HCV-1 infektsiooniga, ilma maksatsirroosita maksatransplantatsioonijärgsel patsiendil, kes said kas takroliimust või tsüklosporiin A-d. INCIVO-ravi alustamisel tuleb samaaegselt manustatavaid takroliimuse või tsüklosporiin A annuseid märkimisväärselt vähendada ning takroliimuse puhul tuleb pikendada annustamisintervalle, et tagada immunosupressandi plasmakontsentratsioonide püsimine terapeutilisel tasemel. INCIVO-ravi lõppemisel tuleb takroliimuse või tsüklosporiin A annuseid suurendada ning takroliimuse puhul tuleb ka lühendada annustamisintervalle. Mõnel patsiendil on vajalik kasutada takroliimuse või tsüklosporiin A annuseid, mis on suuremad kui ravi alustamisel. Nende muutuste tegemisel peab aluseks olema takroliimuse või tsüklosporiin A plasmakontsentratsioonide sagedasem mõõtmine INCIVO-ravi ajal. Täpsemaks teabeks INCIVO kasutamise kohta kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga varem ravimata ja varem ravi saanud HCV-1 infektsiooniga patsientidel, kes on maksatransplantaadi retsiptiendid ja on saanud stabiilset immunosupressantravi kas takroliimuse või tsüklosporiin A-ga, vt lõigud 4.2, 4.5, Immunosupressandid, 4.8 ja 5.1

Puuduvad kliinilised andmed INCIVO ja alfapeginterferooni pluss ribaviriini kombinatsiooni kasutamisest (maksas või muu organi) pre- või peri-transplantatsioonipatsientidel.

HCV/HIV koinfektsioon

Telapreviiri ja HIV retroviirusevastaste ainete vahel esineb tihti koostoimeid ja seepärast tuleb hoolikalt kinni pidada tabelis 2 (lõik 4.5) esitatud soovitustest.

Kasutatavate HIV raviskeemide puhul (ei piirdu vaid allpool kirjeldatutega) tuleb meeles pidada järgmist:

Atasanaviir/ritonaviir: seda kombinatsiooni on seostatud hüperbilirubineemia/ikteruse kõrge esinemissagedusega. Uuringus HPC3008 (vt lõigud 4.8 ja 5.1) täheldati INCIVO-ravi jooksul mõõduvat 3. astme (2,5 kuni $\leq 5 \times$ ULN) ja 4. astme ($> 5 \times$ ULN) bilirubiinitaseme suurenemist vastavalt 39%-l ja 22%-l atasanaviiri/ritonaviiriga ravitud 59 patsiendist.

Efavirens: selle kombinatsiooni kasutamisel tuleb telapreviiri annust suurendada kuni 1125 mg-ni kolm korda ööpäevas (iga 8 h järel).

HCV/HBV (hepatiit B viirus) koinfektsioon

Puuduvad andmed INCIVO kasutamisest HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel.

Lapsed

INCIVO't ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest selles populatsioonis ei ole tõestatud ohutus ja efektiivsus.

Kilpnäärmehaigus

INCIVO kombineeritud ravi ajal võib esineda türeostimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõusu, mis võib viidata olemasoleva või varasema hüpotüreoidia halvenemisele või retsidiivile või värsketele hüpotüreoidiale (vt lõik 4.8). Enne INCIVO kombineeritud ravikuuri ja selle ajal tuleb määrata TSH taset ja vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb rakendada ravi, sh võimalik kilpnäärme asendusravi kohandamine olemasoleva hüpotüreoidiaga patsientidel (vt lõik 4.4 laboratoorsed uuringud).

Koostoimed ravimpreparaatidega

Telapreviir on ravimite metabolismis osaleva tähtsa ensüümi CYP3A4 tugev inhibiitor. Telapreviiri kombineerimisel ravimitega, mis metaboliseeruvad ülekaalukalt selle ensüümi vahendusel, on oodata süsteemsete ekspositsioonide tõusu. Vt lõik 4.3 ravimpreparaatide loetelu, mis on vastunäidustatud kasutamiseks koos INCIVO-ga võimalike eluohtlike kõrvaltoimete tõttu või INCIVO ravitoime võimaliku kadumise tõttu. Vt lõik 4.5, kindlakstehtud ja teised potentsiaalselt olulised ravimite vastastikused koostoimed.

Oluline informatsioon mõningate INCIVO koostisainete kohta

See ravimpreparaat sisaldab 2,3 mg naatriumi igas tablettis, millega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Telapreviir metaboliseerub osaliselt maksas CYP3A vahendusel ja on P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Metabolismis osalevad ka teised ensüümid (vt lõik 5.2). INCIVO manustamine koos ravimitega, mis indutseerivad CYP3A ja/või P-gp, võib oluliselt vähendada telapreviiri kontsentratsiooni plasmas. INCIVO manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A ja/või P-gp, võib suurendada telapreviiri kontsentratsiooni plasmas.

INCIVO on tugev, ajaliselt sõltuv CYP3A4 inhibiitor, mis inhibeerib oluliselt ka P-gp'd. Ajaline seos tähendab, et CYP3A4 inhibeerimine võib esimese kahe ravinädala jooksul tugevneda. Ravi lõpetamise järel kulub ligikaudu üks nädal, et inhibeeriv toime kaoks täielikult. INCIVO manustamine võib suurendada süsteemset ekspositsiooni ravimitele, mis on CYP3A substraadid, mis võib suurendada

või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Ravimitevaheliste koostoimete kliiniliste uuringute tulemuste alusel (nt esitsitalopraam, zolpideem, etünüülöstradiool) ei saa välistada metaboolsete ensüümide indutseerimist telapreviiri poolt.

Telapreviir inhibeerib orgaanilisi anioontransportpolüpeptiide (OATP-d) OATP1B1 ja OATP2B1. INCIVO samaaegne manustamine koos ravimitega, mille transport toimub nende transportvalkude abil (nt fluvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, pitavastiin, bosentaan ja repagliniid), peab toimuma ettevaatusega (vt tabel 2). Simvastatiini kasutamine on vastunäidustatud, sest eeldatav on ekspositsiooni oluline suurenemine mitmete toimemehhanismide tõttu.

In vitro uuringute alusel võib arvata, et telapreviir suurendab plasmas nende ravimite kontsentratsioone, mille eritumine sõltub *multidrug and toxin extrusion* (MATE)-1 ja MATE2-K transporteritest (vt tabel 2).

Koostoime uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Vastunäidustused samaaegseks kasutamiseks (vt lõik 4.3)

INCIVO't ei tohi manustada samaaegselt toimeainetega, mille kliirens on tugevalt sõltuv CYP3A-st ning mille puhul plasma kontsentratsiooni suurenemisega kaasnevad tõsised ja/või pöördumatud juhud nagu südame rütmihäire (st amiodaroon, astemisool, bepridiil, tsisapriid, pimotsiid, kinidiin, terfenadiin) või perifeerne vasospasm või isheemia (st dihidroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin) või müopaatia, sh rabdomüolüüs (st lovastatiin, simvastatiin, atorvastatiin) või sedatsiooni tugevnemine, pikenemine või hingamise pärssimine (st ketiapiin, suukaudselt manustatav midasolaam või triasolaam) või hüpotensioon ja südame rütmihäire (st alfusosiin ja sildenafili kopsuarteri hüpertensiooni raviks).

INCIVO't ei tohi manustada samaaegselt Ia või III klassi antiarütmikumidega, välja arvatud intravenoosne lidokaiin.

INCIVO't tuleb kasutada ettevaatusega Ic klassi antiarütmikumide propafenooni ja flekainiidiga, rakendades sobivat kliinilist ja EKG jälgimist (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin

Rifampitsiin vähendab telapreviiri plasma AUC-d ligikaudu 92% võrra. Seetõttu ei tohi INCIVO't manustada koos rifampitsiiniga.

Naistepuna ürt (Hypericum perforatum)

Telapreviiri kontsentratsioon plasmas võib vähendada naistepunaürdi (*Hypericum perforatum*) samaaegne kasutamine. Seetõttu ei tohi naistepunaürti sisaldavaid taimseid ravimeid kombineerida INCIVO'ga.

Karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal

Samaaegne manustamine koos indutseerijatega võib viia ekspositsiooni vähenemiseni telapreviirile koos riskiga toime vähenemiseks. Tugevad CYP3A indutseerijad nagu karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Nõrgad ja mõõdukad CYP3A indutseerijad

Nõrku ja mõõdukaid CYP3A indutseerijaid peab vältima, eriti patsientidel, kellel on eelnev ravi ebaõnnestunud (osaline ravivastus või ravile mitteallumine alfapeginterferoon/ribaviriin-ravi puhul), välja arvatud juhul kui on antud spetsiifilised annustamissoovitused (vt tabel 2).

Muud kombinatsioonid

Tabelis 2 on antud annustamissoovitused vastavalt ravimite koostoimetele INCIVO'ga. Need soovitused põhinevad kas ravimi koostoimete uuringutel (tähistatud *) või ennustatavatel koostoimetest vastavalt koostoime oodatavale ulatusele ja võimalikule tõsisele kõrvaltoimele või toime kaotusele. Enamus ravimitevaheliste koostoimete uuringuid viidi läbi telapreviiri annusega 750 mg

iga 8 h järel. Et 1125 mg kaks korda ööpäevas annustamisskeemi korral on ekspositsioon telapreviirile samaväärne, on ka eeldatavasti tekkivad ravimite koostoimed samasugused.

Noole suund (↑ = *suurenemine*, ↓ = *vähenedmine*, ↔ = *muutus puudub*) iga farmakokineetilise omaduse juures põhineb geomeetrilise keskmise väärtuse 90% usaldusintervallil, olles kas vahemikus 80...125% (↔), vähem (↓) või rohkem (↑).

Tabel 2: KOOSTOIMED TEISTE RAVIMITEGA JA ANNUSTAMISSOOVITUSED		
Ravimid vastavalt terapeutilisele jaotusele	Mõju INCIVO või samaaegselt kasutatava ravimi kontsentratsioonile ja võimalik mehhanism	Kliiniline kommentaar
ANALGEETIKUMID		
alfentaniil fentanüül	↑ alfentaniil ↑ fentanüül	Telapreviiri manustamisel koos alfentaniili või fentanüülisega on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida ravi- ja kõrvaltoimete suhtes (sh respiratoorse depressiooni, sh suukaudsete, põske manustatavate, nasaalsete ja toimelaadsete pölongeeritud vabastavate transdermaalsete ja transmukoossete fentanüüli preparaatide puhul, eriti ravi ajalustamisel. Võimalik, et tuleb kohandada fentanüüli või alfentaniili annust. Kõige rohkem väljendunud toimeid on oodata fentanüüli suukaudsete, nasaalsete ja põske/keele alla manustatavate fentanüüli ravimvormide kasutamisel.
ANTIARÜTMIKUMID		
lidokaiin (intravenoosne)	↑ lidokaiin CYP3A pärssimine	Intravenoosse lidokaiini manustamisel ägeda ventrikulaarse arütmia raviks on nõutav ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine.
digoksiin*	↑ digoksiin AUC 1,85 (1,70...2,00) C _{max} 1,50 (1,36...1,65) toime P-gp transpordile soolestikus	Algul tuleb välja kirjutada väikseim digoksiini annus. Tuleb jälgida digoksiini sisaldust seerumis ja kasutada seda digoksiini annuse tiitrimisel soovitud kliinilise toime saavutamiseni.
ANTIFÜOTIKUMID		
klaritromütsiin erütromütsiin telitromütsiin trovareandomütsiin	↑ telapreviir ↑ antibiootikumid CYP3A pärssimine	Samaaegsel manustamisel koos INCIVO'ga on nõutav ettevaatus ja soovitatav kliiniline jälgimine. Klaritromütsiini ja erütromütsiiniiga on teatatud QT intervalli pikenedamisest ja <i>Torsade de Pointes</i> 'ist. Telitromütsiiniiga on teatatud QT intervalli pikenedamisest (vt lõik 4.4).

ANTIKOAGULANDID		
Varfariin	↑ või ↓ varfariin ainevahetusensüümide moduleerimine	Varfariini ja telapreviiri samaaegsel manustamisel on soovitatav jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.
Dabigatraan	↑ dabigatraan ↔ telapreviir toime P-gp transpordile soolestikus	Nõutav on ettevaatus, soovitatav on laboratoorne ja kliiniline jälgimine
ANTIKONVULSANDID		
karbamasepiin*	↓ telapreviir AUC 0,68 (0,58...0,79) C _{max} 0,79 (0,70...0,90) C _{min} 0,53 (0,44...0,65) ↔ karbamasepiin AUC 1,10 (0,99...1,23) C _{max} 1,09 (0,98...1,21) C _{min} 1,10 (0,97...1,24) CYP3A indutseerimine karbamasepiini poolt ja CYP3A inhibeerimine telapreviiri poolt	Karbamasepiiniga samaaegne manustamine on vastunäidustatud
fenütoiin*	↓ telapreviir AUC 0,53 (0,47...0,60) C _{max} 0,68 (0,60...0,77) C _{min} 0,32 (0,25...0,42) ↑ fenütoiin AUC 1,31 (1,15...1,47) C _{max} 1,27 (1,09...1,47) C _{min} 1,36 (1,21...1,53) CYP3A indutseerimine fenütoiini poolt ja CYP3A inhibeerimine telapreviiri poolt	Fenütoiiniga samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
fenobarbitaal	↓ telapreviir ↑ või ↓ fenobarbitaal CYP3A indutseerimine fenobarbitaali poolt ja CYP3A inhibeerimine telapreviiri poolt	Fenobarbitaaliga samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
ANTIDEPRESSANDID		
estsitalopraam*	↔ telapreviir ↓ estsitalopraam AUC 0,65 (0,60...0,70) C _{max} 0,70 (0,65...0,76) C _{min} 0,58 (0,52...0,64) mehhanism teadmata	Kliiniline tähtsus teadmata. Annuseid tuleb võib-olla suurendada, kui seda kombineeritakse telapreviiriga.
Trazodoon	↑ trazodoon CYP3A pärssimine	Samaaegne kasutamine võib viia kõrvaltoimete tekkeni nagu iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja süngoop. Kui trazodooni kasutatakse koos telapreviiriga, tuleb kombinatsiooni kasutamisel olla ettevaatlik ja kaaluda trazodooni vähima annuse kasutamist.
ANTIEMEETIKUMID		
domperidoon	↑ domperidoon CYP3A pärssimine	Domperidooni ja INCIVO samaaegset manustamist tuleb vältida (vt lõik 4.4).

DIABEEDIVASTASED RAVIMID		
Metformiin	↑ metformiin MATE-1 ja MATE2-K pärssimine	Kui metformiini saavatel patsientidel alustatakse või lõpetatakse ravi INCIVO'ga, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida metformiini efektiivsuse ja ohutuse suhtes. Võimalik, et metformiini annuseid on vaja kohandada.
SEENTEVASTASED AINED		
ketokonasool* itrakonasool posakonasool vorikonasool	<p>↑ ketokonasool (200 mg) AUC 2,25 (1,93...2,61) C_{max} 1,75 (1,51...2,03)</p> <p>↑ ketokonasool (400 mg) AUC 1,46 (1,35...1,58) C_{max} 1,23 (1,14...1,33)</p> <p>↑ telapreviir (koos 400 mg ketokonasooliga) AUC 1,62 (1,45...1,81) C_{max} 1,24 (1,10...1,41)</p> <p>↑ itrakonasool ↑ posakonasool ↑ või ↓ vorikonasool</p> <p>CYP3A pärssimine. Kuna vorikonasooli metabolismis osalevad paljud ensüümid, on raske ennustada loostimeid telapreviiriga.</p>	<p>Kui samaaegne manustamine on vajalik, ei ole soovitatav kasutada suurtes annustes itrakonasooli (> 200 mg/ööpäevas) või ketokonasooli (> 200 mg/ööpäevas).</p> <p>Itrakonasooli, posakonasooli ja vorikonasooli kasutamisel on vajalik ettevaatus ja soovitatav kliiniline jälgimine.</p> <p>Vorikonasooli ja posakonasooliga on teatatud QT intervalli pikenedamisest ja <i>Torsade de Pointes</i>'ist. Ketokonasooliga on teatatud QT intervalli pikenedamisest (vt lõik 4.4).</p> <p>Vorikonasooli ei tohi manustada patsientidele, kes saavad telapreviiri, välja arvatud juhul kui selle kasutamine leiab õigustust kasu/riski suhte hindamisel.</p>
PODAGRAVASTANE AINE		
Kolhitsiin	↑ kolhitsiin CYP3A pärssimine.	<p>Neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei tohi manustada kolhitsiini koos INCIVO'ga, sest esineb risk kolhitsiini toksilisuse tekkeks.</p> <p>Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav katkestada kolhitsiinravi või kasutada lühendatud kolhitsiinravikuuri koos kolhitsiini annuse vähendamisega.</p>
MÜKOPLAZMATERITE VASTANE AINE		
Rifabutiin	<p>↓ telapreviir ↑ rifabutiin CYP3A indutseerimine rifabutiini poolt, CYP3A pärssimine telapreviiri poolt</p>	Telapreviir võib olla vähem efektiivne kontsentratsiooni vähenemise tõttu. Rifabutiini ja telapreviiri ei ole soovitatav samaaegselt kasutada.
rifampitsiin*	<p>↓ telapreviir AUC 0,08 (0,07...0,11) C_{max} 0,14 (0,11...0,18) ↑ rifampitsiin CYP3A indutseerimine rifampitsiini poolt, CYP3A pärssimine telapreviiri poolt</p>	Rifampitsiini manustamine koos telapreviiriga on vastunäidustatud.

ANTIPSÜHHOOTIKUMID		
Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsioonid eeldatavasti suurenevad CYP3A inhibeerimise tõttu telapreviiri poolt.	Samaaegne INCIVO ja kvetiapiini manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiiniga seotud toksilisust. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani.
BENSODIASEPIINID		
alprasolaam*	↑ alprasolaam AUC 1,35 (1,23...1,49) C _{max} 0,97 (0,92...1,03)	Kliiniline tähendus on teadmata.
parenteraalselt manustatud midasolaam*	↑ midasolaam (intravenoosne) AUC 3,40 (3,04...3,79) C _{max} 1,02 (0,80...1,31)	Samaaegne manustamine võib toimuda tingimustes, kus on kindlustatud kliiniline jälgimine ja sobiv arstiabi respiratoorse depressiooni ja/või pikaajalised sedatsiooni puhul. Tuleks kaaluda parenteraalselt manustatava midasolaami annuse vähendamist eriti juhul kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus. Suurkaudse midasolaami või triasolaami ja telapreviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
suukaudne midasolaam*	↑ midasolaam (p.o.) AUC 8,96 (7,75...10,35) C _{max} 2,86 (2,52...3,25)	
suukaudne triasolaam	↑ triasolaam CYP3A pärssimine	
zolpideem (mitte-bensodiasepiinrahusti)*	↓ zolpideem AUC 0,53 (0,45...0,64) C _{max} 0,58 (0,52...0,66) mehhanism teadmata	Kliiniline tähendus on teadmata. Toime säilitamiseks võivad olla vajalikud suuremad zolpideemi annused.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
amlodipiin*	↑ amlodipiin AUC 2,72 (2,58...3,01) C _{max} 1,27 (1,21...1,33) CYP3A pärssimine	Tuleb rakendada ettevaatust ja kaaluda amlodipiini annuse vähendamist. Soovitav on kliiniline jälgimine.
diltiaseem felodipiin nikardipiin nifedipiin nisoldipiin verapamiil	↑ kaltsiumikanali blokaatorid CYP3A pärssimine ja/või toime P-gp transpordile soolestikus	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.
CCR5 ANTAGONISTID		
maravirok*	↑ maravirok AUC ₁₂ 9,49 (7,94...11,34) C _{max} 7,81 (5,92...10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73...11,85) Samaaegne maraviroki manustamine ei mõjuta tõenäoliselt telapreviiri kontsentratsioone (lähtudes kogutud andmetest ja telapreviiri eliminatsioonirajast).	150 mg maraviroki kaks korda päevas, kui manustatakse koos telapreviiriga.
KORTIKOSTEROIDID		
süsteemne deksametasoon	↓ telapreviir CYP3A indutseerimine	Samaaegne kasutamine võib põhjustada telapreviiri ravitoime kadumise. Seetõttu tuleb antud kombinatsiooni kasutada ettevaatusega või kaaluda alternatiive.

<i>inhaleeritavad/nasaalsed</i> flutikasoon budesoniid	↑ flutikasoon ↑ budesoniid CYP3A pärssimine	Flutikasooni või budesoniidi manustamine koos telapreviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui potentsiaalne kasu patsiendile kaalub üles riski süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimete tekkeks.
ENDOTELIAALSETE RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	↑ bosentaan ↓ telapreviir CYP3A indutseerimine bosentaani poolt, CYP3A ja orgaaniliste anioontranspordipolüpeptiidide (OATP-de) pärssimine telapreviiri poolt	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine.
HIV VIIRUSE VASTASED AINED: HIV-PROTEAASI INHIBIITORID (PI-d)		
atasanaviir/ritonaviir*	↓ telapreviir AUC 0,80 (0,76...0,85) C _{max} 0,79 (0,74...0,84) C _{min} 0,85 (0,75...0,98) ↑ atasanaviir AUC 1,17 (0,97...1,43) C _{max} 0,85 (0,73...0,98) C _{min} 1,85 (1,40...2,44) CYP3A pärssimine telapreviiri poolt	Selle kombinatsiooni kasutamisel esineb tihti hüperbilirubineemia. Soovitatav on kliiniline ja laboratorne jälgimine hüperbilirubineemia suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
darunaviir/ritonaviir*	↓ telapreviir AUC 0,65 (0,61...0,69) C _{max} 0,64 (0,61...0,67) C _{min} 0,68 (0,63...0,74) ↓ darunaviir AUC 0,60 (0,57...0,63) C _{max} 0,60 (0,56...0,64) C _{min} 0,58 (0,52...0,63) mehhanism teadmata	Darunaviir/ritonaviiri ja telapreviiri ei ole soovitatav koos manustada (vt lõik 4.4).
fosamprenaviir/ritonaviir*	↓ telapreviir AUC 0,68 (0,63...0,72) C _{max} 0,67 (0,63...0,71) C _{min} 0,70 (0,64...0,77) ↓ amprenaviir AUC 0,53 (0,49...0,58) C _{max} 0,65 (0,59...0,70) C _{min} 0,44 (0,40...0,50) mehhanism teadmata	Fosamprenaviir/ritonaviiri ja telapreviiri ei ole soovitatav koos manustada (vt lõik 4.4).
lopinaviir/ritonaviir	↓ telapreviir AUC 0,46 (0,41...0,52) C _{max} 0,47 (0,41...0,52) C _{min} 0,48 (0,40...0,56) ↔ lopinaviir AUC 1,06 (0,96...1,17) C _{max} 0,96 (0,87...1,05) C _{min} 1,14 (0,96...1,36) mehhanism teadmata	Lopinaviir/ritonaviiri ja telapreviiri ei ole soovitatav koos manustada (vt lõik 4.4).

HIV VIIRUSE VASTASED AINED: PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID		
efavirens*	↓ telapreviir 1 125 mg iga 8h järel (vastab 750 mg iga 8h järel) AUC 0,82 (0,73...0,92) C _{max} 0,86 (0,76...0,97) C _{min} 0,75 (0,66...0,86) ↓ efavirens (+ TVR 1 125 mg iga 8h järel) AUC 0,82 (0,74...0,90) C _{max} 0,76 (0,68...0,85) C _{min} 0,90 (0,81...1,01) CYP3A indutseerimine efavirensi poolt	Samaaegsel manustamisel tuleb kasutada telapreviiri annust 1 125 mg iga 8h järel (vt lõik 4.4).
tenofoviir disoproksiil fumaraat*	↔ telapreviir AUC 1,00 (0,94...1,07) C _{max} 1,01 (0,96...1,05) C _{min} 1,03 (0,93...1,14) ↑ tenofoviir AUC 1,30 (1,22...1,39) C _{max} 1,30 (1,16...1,45) C _{min} 1,41 (1,29...1,54) toime P-gp transpordile soolestikus	Vajalik on tugevdatud kliiniline ja laboratoorne jälgimine (vt lõik 4.4).
abakaviir zidovudiin	Ei ole uuritud.	Telapreviiri toimet UDP-glükuronüültransferaasidele ei saa välistada, see võib mõjutada abakaviiri või zidovudiini kontsentratsiooni plasmas.
etraviriin*	↓ telapreviir 750 mg iga 8h järel AUC 0,84 (0,71...0,98) C _{max} 0,90 (0,79...1,02) C _{min} 0,75 (0,61...0,92) ↔ etraviriin (+ TVR 750 mg iga 8h järel) AUC 0,94 (0,85...1,04) C _{max} 0,93 (0,84...1,03) C _{min} 0,97 (0,86...1,10)	Samaaegsel manustamisel ei ole annust vaja kohandada.
rilpiviiriin*	↓ telapreviir 750 mg iga 8h järel AUC 0,95 (0,76...1,18) C _{max} 0,97 (0,79...1,21) C _{min} 0,89 (0,67...1,18) ↑ rilpiviiriin (+ TVR 750 mg iga 8h järel) AUC 1,78 (1,44...2,20) C _{max} 1,49 (1,20...1,84) C _{min} 1,93 (1,55...2,41)	Samaaegsel manustamisel ei ole annust vaja kohandada.
INTEGRAASI INHIBIITORID		
raltegraviir*	↔ telapreviir AUC 1,07 (1,00...1,15) C _{max} 1,07 (0,98...1,16) C _{min} 1,14 (1,04...1,26) ↑ raltegraviir AUC 1,31 (1,03...1,67) C _{max} 1,26 (0,97...1,62) C _{min} 1,78 (1,26...2,53)	Samaaegsel manustamisel ei ole annust vaja kohandada.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
atorvastatiin*	↑ atorvastatiin AUC 7,88 (6,82...9,07) C _{max} 10,6 (8,74...12,85) CYP3A ja OATP-de pärssimine telapreviiri poolt	Atorvastatiini ja telapreviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

fluvastatiin pitavastiin pravastatiin rosuvastatiin	↑statiin CYP3A ja OATP-de pärssimine telapreviiri poolt	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine. Vt lõik 4.3, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, mille kasutamine koos INCIVO'ga on vastunäidustatud
HORMONAALSED RASESTUMISVASTASED AINED/ÖSTROGEEN		
etinüülöstradiool* noretindroon*	↓ etinüülöstradiool AUC 0,72 (0,69...0,75) C _{max} 0,74 (0,68...0,80) C _{min} 0,67 (0,63...0,71) ↔ noretindroon AUC 0,89 (0,86...0,93) C _{max} 0,85 (0,81...0,89) C _{min} 0,94 (0,87...1,00) mehhanism teadmata	Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite manustamisel koos telapreviiriga tuleb kasutada täiendavaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid. Patsiente, kes kasutavad östrogene hormoonasendusravina, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeenipuuduse nähtude suhtes. Vt lõigud 4.4 ja 4.6
IMMUNOSUPRESSANDID		
tsüklosporiin* takroliimus* siroliimus	↑ tsüklosporiin AUC 4,64 (3,90...5,51) C _{max} 1,32 (1,08...1,60) ↑ takroliimus AUC 70,3 (52,9...93,4) C _{max} 9,35 (6,73...13,0) ↑ siroliimus ↑ telapreviir **arvestuse aluseks on andmed, mis on saadud vähendatud annusega CYP3A pärssimise transportvõime pärssimine	Vajalik võib olla maksimiväärne immunosupressandi annuste vähendamine koos annustamisintervalli pikendamisega või ilma. Samaaegsel manustamisel koos telapreviiriga on soovitatav hoolikalt jälgida immunosupressandi taset veres ja neerufunktsiooni ning immunosupressandi kõrvaltoimeid. Takroliimus võib pikendada QT intervalli (vt lõik 4.4).
INHALEEERITAV BEETA-AGONIST		
Salmeterool	↓ salmeterool CYP3A pärssimine	Salmeterooli ja telapreviiri ei ole soovitatav koos manustada. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT intervalli pikenemine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia (vt lõik 4.4).
INSULIINI SEKRETSIiooni SOODUSTAVAD AINED		
Repagliniid	↑ repagliniid OATP-de pärssimine telapreviiri poolt	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID		
metadoon*	↓ R-metadoon AUC 0,71 (0,66...0,76) C _{max} 0,71 (0,66...0,76) C _{min} 0,69 (0,64...0,75) Puudub toime seondumata R-metadooni kontsentratsioonidele. Metadooni väljatõrjumine plasma vaskulatsioonist,	Telapreviiri samaaegse manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski on soovitatav kliiniline jälgimine, sest metadooni annus võib mõnedel patsientidel vajada säilitusravi ajal kohandamist. Metadooniga on teatatud QT intervalli pikenemisest ja <i>Torsade de Pointes</i> 'ist (vt lõik 4.4). EKG tuleb hinnata ravieelselt ja regulaarselt telapreviir-ravi jooksul.

buprenorfiin*	↔ buprenorfiin AUC 0,96 (0,84...1,10) C _{max} 0,80 (0,69...0,93) C _{min} 1,06 (0,87...1,30)	Manustamisel koos telapreviiriga ei ole buprenorfiini annust vaja kohandada.
PDE-5 INHIBIITORID		
sildenafil tadalafil vardenafiil	↑ PDE-5 inhibiitorid CYP3A pärssimine	Sildenafilii või vardenafiili ei ole soovitatav manustada koos telapreviiriga. Tadalafilii võib erektsioonihäire raviks kasutada ettevaatusega, nii et üksikannus ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul, jälgides tugevdatult tadalafiliga seotud kõrvaltoimete suhtes. Sildenafilii või tadalafilii ja telapreviiri samaaegne manustamine kopsuarteri hüpertensiooni raviks on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
esomeprasool*	↔ telapreviir AUC 0,98 (0,91...1,05) C _{max} 0,95 (0,86...1,06)	Prootonpumba inhibiitoreid saab kasutada ilma annust kohandamata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed INCIVO kasutamisest rasedatel naistel. Loomkatsetel on ebapiisavad, et hinnata reproduktsioonitoksilisust inimesel (vt lõik 5.3). INCIVO ei ole soovitatav raseduse ajal ning fertiilses eas naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna INCIVO't peab kasutama kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, kehtivad nende ravimite vastunäidustused ja hoiatused ka kombineeritud ravi puhul.

Alfapeginterferooni ja ribaviriini kombineeritud ravi tõttu peavad naissoost fertiilses eas patsiendid ja nende meespartnerid, samuti meespatsiendid ja nende naispartnerid INCIVO ravi ajal kasutama 2 efektiivset rasestumisvastast vahendit. Pärast INCIVO ravi lõpetamist tuleb järgida kontratseptsiooni alasei soovitusi, mis on esitatud ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttes ning kirjeldatud allpool.

Hormonaalset rasestumisvastaste vahendite kasutamist võib jätkata, kuid need ei pruugi olla usaldusväärsed INCIVO annustamise ajal ning kuni kahe kuu jooksul pärast INCIVO ravi lõpetamist (vt lõik 4.5). Selle aja jooksul peavad fertiilses eas naispatsiendid kasutama kahte efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Kaks kuud pärast INCIVO ravi lõpetamist sobivad hormonaalsed rasestumisvastased vahendid taas kasutamiseks ühena kahest nõutavast efektiivsest rasestumisvastasest vahendist.

Lisainfo saamiseks vaadake ribaviriini ja alfapeginterferooni ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Imetamine

Telapreviir ja selle peamine metaboliit erituvad rottide rinnapiima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas telapreviir eritub inimese rinnapiima. INCIVO kombineeritud raviga alfapeginterferooni ja ribaviriiniga tekkivate võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetud lastel tuleb imetamine enne ravi alustamist lõpetada. Vaadake ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Fertiilsus

INCIVO ei omanud katsetes toimet rottide fertiilsusele või viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

INCIVO ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. INCIVO toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnedel INCIVO't võtnud patsientidel on teatatud minestusest ja retinopaatiast, millega tuleb arvestada patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime hindamisel. Lugege täiendava info saamiseks ka alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

INCIVO üldine ohutusprofiil tugineb teise ja kolmanda faasi uuringute koondandmetele (nii kontrolluuringutest kui ka ilma kontrollita uuringutest) 3441 patsiendi kohta, kes said INCIVO kombineeritud ravi ning spontaansetele turuletulekujärgsetele teadetele.

INCIVO't peab manustama koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Nende ravimitega kaasnevate kõrvaltoimete kohta lugege vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Vähemalt mõõduka tugevusega (\geq aste 2) kõrvaltoimete esinemissagedus oli INCIVO rühmas suurem kui platseeborühmas.

INCIVO/platseebo ravifaasi jooksul olid INCIVO rühmas kõige sagedamini teatatud (esinemissagedus $\geq 5,0\%$) vähemalt 2. astme tugevusega kõrvaltoimeteks aneemia, lööve, kihelus, iiveldus ja kõhulahtisus.

INCIVO/platseebo ravifaasi jooksul olid INCIVO rühmas kõige sagedamini teatatud (esinemissagedus $\geq 1,0\%$) vähemalt 3. astme tugevusega kõrvaltoimeteks aneemia, lööve, trombotsütopeenia, lümfopeenia, kihelus ja iiveldus.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

INCIVO kõrvaltoimed on esitatud tabelis 3.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile (OSK) ja esinemissagedusele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3: INCIVO kõrvaltoimed (võetuna kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga) HCV infektsiooniga patsientidel kliinilistes uuringutes^a ja turuletulekujärgsel perioodil		
Organsüsteemi klass (OSK)	Esinemissageduse kategooria	INCIVO, alfapeginterferooni ja ribaviriini kombineeritud ravi kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	sage	suu kandidiaas
Vere- ja lümfisüsteemi häired	väga sage	aneemia
	sage	trombotsütopeenia ^b , lümfopeenia ^b
Endokriinsed häired	sage	hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	sage	hüperurikeemia ^b , hüpokaleemia ^b
	aeg-ajalt	podagra
Närvisüsteemi häired	sage	düsgeusia, sünkoop
Silma kahjustused	aeg-ajalt	retinopaatia
Seedetrakti häired	väga sage	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, hemorroidid, proktalgia
	sage	anaalpiirkonna kihelus, rektaalne verejooks, anaalfisuur

	aeg-ajalt	proktiit, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	sage	hüperbilirubineemia ^b
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	kihelus, lööve
	sage	ekseem, paistes nägu, eksfoliatiivne lööve
	aeg-ajalt	ravimlööve koos eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), urtikaaria
	harv	SJS, TEN, multiformne erüteem
Neerude ja kuseteede häired	aeg-ajalt	kreatiniini taseme tõus veres ^b , pre-renaalne asoteemia koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	sage	perifeerne turse, ravimi ebatavaline maitse

^a platseebokontrolliga II ja III faasi uuringud (koondandmed), mis hõlmasid 1346 HCV infektsiooniga patsienti

^b esinemissageduse määra aluseks on kõrvaltoimetest teatamise sagedus (vt lisaks allpool „Laboratoorsed kõrvalekalded“)

Ühe täiendava uuringu (Uuring C211) analüüsimisel leiti, et patsientidel, kes said kombinatsioonravi INCIVO annusega 1125 mg kaks korda ööpäevas ja patsientidel, kes said kombinatsioonravi INCIVO annusega 750 mg iga 8 h järel, olid ohutusprofiilid ühesugused. Uusi ohutusasasid leide ei tuvastatud.

Laboratoorsed kõrvalekalded

HCV-infektsiooniga patsientidel, kes said INCIVO kombineeritud ravi, esinenud valitud, vähemalt mõõduka tugevusega (\geq aste 2) laboratoorsed kõrvalekalded, mis peegeldavad halvenemist võrreldes ravieelsega ja mida loetakse kõrvaltoimeteks, pärinevad teisest kolmanda faasi platseebokontrolliga uuringute koondandmestikust ja on esitatud alljärgnevas tabelis:

Tabel 4: Valitud laboratoorsed kõrvalekalded (LAI) S^a aste \geq 2), mis esindavad halvenemist võrreldes ravieelsega ja mida loeti kõrvaltoimeteks HCV-infektsiooniga patsientidel, kes said INCIVO kombineeritud ravi, platseebokontrolliga teise ja kolmanda faasi uuringute koondandmete alusel				
		Aste 2	Aste 3	Aste 4
Suurenemine^b				
	kusihape	17,9% (10,1...12,0 mg/dl)	4,6% (12,1...15,0 mg/dl)	1,1% ($> 15,0$ mg/dl)
	bilirubiin	13,6% (1,6...2,5 x ULN)	3,6% (2,6...5,0 x ULN)	0,3% ($> 5,0$ x ULN)
	üldkolesterool	15,4% (6,20...7,77 mmol/l 240 ... 300 mg/dl)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	madala tihedusega lipoproteiin	6,9% (4,13...4,90 mmol/l 160...190 mg/dl)	2,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	kreatiniin	0,9% (1,4...1,8 x ULN)	0,2% (1,9...3,4 x ULN)	0% ($> 3,4$ x ULN)
Vähenemine^b				
	hemoglobiin	27,0% (9,0...9,9 g/dl või igasugune vähennemine 3,5...4,4 g/dl)	51,1% (7,0...8,9 g/dl või igasugune vähennemine $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ($< 7,0$ g/dl)
	trombotsüütide arv	24,4% (50 000...99 999/mm ³)	2,8% (25 000...49 999/mm ³)	0,2% ($< 25 000$ /mm ³)

	lümfootsüütide absoluutarv	13,1% (500...599/mm ³)	11,8% (350...499/mm ³)	4,8% (< 350/mm ³)
	kaalium	1,6% (2,5...2,9 mEq/l)	0% (2,0...2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

NA = ei ole rakendatav

^a Labori koondandmestikus kasutati AIDS'iga täiskasvanute ja lapspatsientide kõrvaltoimete raskusastme tabeljaotust - *The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events* (DAIDS, versioon 1.0, detsember 2004).

^b Esinemissagedus arvestati iga parameetri puhul patsientide arvu järgi.

Enamik laboriväärtustest taastus tasemele, mida on täheldatud alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, 24. nädalaks, välja arvatud vereliistakute hulk, mis püsis madalamal tasemel kui on täheldatud alfapeginterferooni ja ribaviriiniga kuni nädalani 48 (vt lõik 4.4).

INCIVO kombineeritud ravi ajal alfapeginterferooni ja ribaviriiniga esineb väga sageli kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Pärast INCIVO ravi lõpetamist vähenevad kusihappe väärtused tüüpiliselt järgmise 8 nädala jooksul ja on võrreldavad tasemega, mida on täheldatud patsientidel, kes saavad ravi ainult alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

INCIVO kombinatsioonravi ajal on teatatud rasketest, potentsiaalselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sh DRESS, SJS ja TEN (vt lõik 4.4). Platseebokontrolliga teise ja kolmanda faasi uuringutes suurenes lööbe üldine esinemissagedus ja raskus, kui INCIVO't manustati koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. INCIVO ravi jooksul teatati lööbest (kõik astmed) 55% patsientidest, kes said INCIVO kombineeritud ravi ja 32% patsientidest, kes said alfapeginterferooni ja ribaviriini.

Rohkem kui 90% löövetest olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. INCIVO kombineeritud ravi jooksul teatatud lööbevormideks olid tüüpiliselt kerge ja eksematoosne lööve, mis haarasid vähem kui 30% kehapinnast. Pooltel juhtudel algas lööve esimese 4 nädala jooksul, kuid lööve võib tekkida igal ajal INCIVO kombineeritud ravi jooksul. Kerge ja mõõduka lööbe korral pole INCIVO kombineeritud ravi vaja katkestada.

Lööbe jälgimise ning INCIVO, ribaviriini ja alfapeginterferoon-ravi lõpetamise kohta vt soovitusi lõigus 4.4. Kerge kuni mõõduka lööbega patsiente tuleb jälgida nähtude progresseerumise suhtes; progresseerumist esines sagedamini (vähem kui 10%). Kliinilistes uuringutes manustati enamikule patsientidest antihistamiinide ja lokaalseid kortikosteroide. Lööbe paranemine esineb pärast INCIVO annustamise lõpetamist või katkestamist; lööbe paranemiseks võib kuluda mitmeid nädalaid.

Aneemia

Platseebokontrolliga teise ja kolmanda faasi uuringutes teatati aneemiast (kõik astmed) 32,1% patsientidest, kes said INCIVO kombineeritud ravi ja 14,8% patsientidest, kes said alfapeginterferooni ja ribaviriini. Aneemia raviks kasutati ribaviriini annuse vähendamist. 21,6% INCIVO kombineeritud ravi saavatest patsientidest oli tarvis vähendada ribaviriini annust aneemia tõttu, võrreldes 9,4% patsientidest, kes said ainult alfapeginterferooni ja ribaviriini. Erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA-d) reeglina ei rakendatud ja neid kasutati ainult 1% patsientidest teise ja kolmanda faasi kliinilistes uuringutes. Platseebokontrolliga teise ja kolmanda faasi uuringutes teatati vereülekannetest INCIVO/platseebo ravifaasi jooksul 2,5% patsientidest, kes said INCIVO kombineeritud ravi ja 0,7% patsientidest, kes said ainult alfapeginterferooni ja ribaviriini. Kogu uuringuperioodi jooksul oli vereülekannete esinemissagedus vastavalt 4,6% ja 1,6%. Platseebokontrolliga teise ja kolmanda faasi uuringutes katkestas aneemia tõttu ainult INCIVO ravi 1,9% patsientidest ning INCIVO kombineeritud ravi 0,9% patsientidest võrreldes 0,5% patsientidega, kes said alfapeginterferooni ja ribaviriini (vt lõik 4.4).

Anorektaalsed nähud ja sümptomid

Kliinilistes uuringutes oli enamik neist nähtudest (nt hemorroidid, anorektaalpiirkonna düskomfort, anaalpiirkonna kihelus ja põletustunne pärakus) kerged kuni mõõdukad, väga vähesed viisid ravi katkestamiseni ja lahenesid pärast INCIVO annustamise lõpetamist.

Kaasneva HIV-1 infektsiooniga patsiendid

INCIVO üldine ohutusprofiil HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel (kes kas ei saanud retroviirusevastast ravi või said retroviirusevastast ravi), oli sarnane ohutusprofiiliga HCV monoinfektsiooniga patsientidel, välja arvatud patsiendid, kes said atasanaviiri/ritonaviiri; neil täheldati tihti indirektselt bilirubiini taseme (sh 3. kuni 4. raskusastme) mõõduvat tõusu 2. nädalal, mis taandus peaaegu ravieelsele tasemele 12. nädalaks (vt lõik 4.4).

Maksatransplantaadiga, ilma maksatsirroosita patsiendid

INCIVO üldine ohutusprofiil varem ravimata ja varem ravi saanud HCV-1 infektsiooniga patsientidel, kes olid maksatransplantaadi retsiptidid ja said stabiilset immunosupressantravi kas takrolimusi või tsüklosporiin A-ga, oli üldiselt sarnane INCIVO ohutusprofiiliga patsientidel, kellel ei olnud anamneesis maksatransplantatsiooni; siiski teatati INCIVO ravifaasi ajal sagedamini aneemiast (55,4% versus 32,1% II ja III faasi ohutuse koondandmed). Aneemia kontrolli all hoidmiseks kasutati INCIVO-ravi alustamisel ribaviriini väiksemat algannust (600 mg ööpäevas), kogu ravifaasi jooksul vähendati veelgi ribaviriini annust 36,5%-l patsientidest, 41,9% said erütropoiesis stimuleerivaid aineid ja 21,6% said vereülekanndeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5, Immunosupressandid).

Lapsed

INCIVO ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamisüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim dokumenteeritud INCIVO manustatud annus on 1 875 mg iga 8 tunni järel 4 päeva jooksul manustatud tervetele vabatahtlikele. Selles uuringus teatati järgmistest sageli esinevatest kõrvaltoimetest sagedamini raviskeemi puhul 1 875 mg iga 8 tunni järel võrreldes raviskeemiga 750 mg iga 8 tunni järel: nõrkus, peavalu, kõhulahtisus, vähenenud söögiisu, düsgeusia ja oksendamine.

INCIVO üleannustamisele puudub spetsiifiline antidoot. INCIVO üleannustamise ravi seisneb üldiste toetavate meetmete rakendamises, sh eluliste näitajate monitoorimises ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimises. Mürgistuse olemasolul võib imendumata toimeaine elimineerimiseks kasutada oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Maoloputust tehakse vaid juhul kui ravimi sissevõtmisest on möödunud vähem kui üks tund. Samuti võib kasutada aktiivsõe manustamist esmaabiga eemaldada organismist imendumata toimeaine.

Ei ole teada, kas telapreviir on dialüüsiv peritoneaal- või hemodialüüsil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusevastased ained, ATC-kood: J05AE11.

Toimemehhanism

Telapreviir on HCV NS3•4A seriinproteaaasi inhibiitor. HCV NS3•4A seriinproteas on vajalik viiruse replikatsiooniks.

In vitro uuringud

Telapreviiri toime HCV suhtes

Ühes HCV alatüüp 1b replikatsiooniuringus oli telapreviiri IC₅₀ väärtus metsikut tüüpi HCV suhtes 0,354 µM sarnaselt alatüübi 1a infektsioosse viirusuuringu IC₅₀ väärtusega 0,28 µM.

Resistentsus

HCV variatsioone, mis kaasnesid raviaegse viroloogilise ebaõnnestumisega või retsidiiviga, hinnati replikatsiooniuringus sihtsuunatud mutageneesi alusel. Variantid V36A/M, T54A/S, R155K/T ja A156S andsid telapreviiri *in vitro* resistentsuse madalamaid tasemeid (telapreviiri IC₅₀ 3- kuni 25-kordne suurenemine) ja A156V/T ning V36M+R155K variantid andsid telapreviiri *in vitro* resistentsuse kõrgemaid tasemeid (telapreviiri IC₅₀ > 25-kordne suurenemine). Replikoni variantid, mis tekkisid patsiendist tingitud järjestuses, näitasid samasuguseid tulemusi.

In vitro replikatsioonide maht oli telapreviir-resistentsetel variantidel väiksem kui me sikut tüüpi viirusel.

Ristuv resistentsus

Telapreviir-resistentseid variante testiti ristuva resistentsuse suhtes asenduslikele proteaasi inhibiitoritele HCV replikoni süsteemis. Replikonid üksikasendustega positsioonid 155 või 156 ja topeltvariantid asendustega jääk 36 ja 155-s näitasid ristuvat resistentsust kõigile proteaasi inhibiitoritele, mida testiti suure hulga sensitiividega. Kõik uuritud telapreviir-resistentsete variantid säilitasid täieliku tundlikkuse alfainterferooni, ribaviini ja asenduslike HCV nukleosiid- ja mitte-nukleosiidpolümeraasinhibiitorite suhtes replikoni süsteemis. Puuduvad kliinilised andmed korduvalt ravitud patsientidega, kelle on ebaõnnestunud HCV NS3-4A proteaasi inhibiitori põhine ravi, nt telapreviiriga, samuti andmed korduvate telapreviir-ravi kuuride kohta.

Kliinilised viroloogilised uuringud

Telapreviiri teise ja kolmanda faasi kliinilises uuringutes oli vähe varem ravi mitte saanud ja eelnevalt ravile mitte allunud patsiente, kellel oli ravielselt predominantne telapreviir-resistentne variatsioon (V36M, T54A ja R155K < 1% ja T54S 2,7%). Predominantne ravieelne resistentsus telapreviiri suhtes ei välista edukat ravi telapreviiri, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Tõenäoliselt on patsientidel, kellel on hästi ravivastus interferoonile (nt ravile allumatud patsiendid), predominantsete telapreviir-resistentsete variantide ravieelne mõju suurem.

215 patsiendil 1169-st T12/PR raviskeemiga ravitud patsiendist kolmanda faasi kliinilises uuringus esines viroloogiline ebaõnnestumine ravi ajal (n = 125) või retsidiiv (n = 90). Tuginedes HCV populatsiooni järjestuse analüüsile neil 215 patsiendil, tuvastati telapreviir-resistentse HCV variatsioonide teke 105-l (84%) viroloogilisel ebaõnnestujal ja 55-l (61%) retsidiiviga patsiendil ning metsikut tüüpi viirus tuvastati 15-l (12%) viroloogilisel ebaõnnestujal ja 24-l (27%) retsidiiviga patsiendil. HCV järjestuse andmeid ei saadud 16 (7%) patsiendilt. Telapreviir-resistentsete variatsioonide järjestuse analüüsil identifitseeriti asendused 4 positsioonis NS3-4A proteaasi piirkonnas, mis on kooskõlas telapreviiri toimemehhanismiga (V36A/M, T54A/S, R155K/T ja A156S/T/V). III faasi kliinilises uuringus C211 ei leitud erinevusi eristuvate variatsioonide osas patsientide vahel, kes said telapreviiri 1125 mg kaks korda ööpäevas või 750 mg iga 8 h järel. Ravi ebaõnnestumise hetkel oli telapreviir-resistentse variatsiooniga patsientide osakaal mõlemas ravirühmas ühesugune. Raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine telapreviir-ravi jooksul oli predominantsetel seotud kõrgema astme resistentsuse variantidega ning retsidiiv oli peamiselt seotud madala astme resistentsuse variantidega või metsikut tüüpi viirusega.

HCV genotüübiga 1a patsientidel olid peamiselt V36M ja R155K üksik- ja kombineeritud variantid, samas kui HCV genotüübiga 1b patsientidel olid peamiselt V36A, T54A/S ja A156S/T/V variantid. Selle erinevuse tingib tõenäoliselt genotüüp 1b kõrgem geneetiline barjäär V36M ja R155K

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

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

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

Efektiivsus eelnevalt ravi mitte saanud täiskasvanutel

Uuring C211

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

740 uuritava patsiendi vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemikus 18 kuni 70); 60% patsientidest olid meessoost; 21% kehamassiindeks oli vähemalt 30 kg/m²; 5% olid mustanahalised; 2% kuulusid aasia rassi; 85% uuritavatest oli ravieelne HCV RNA tase \geq 800 000 IU/ml; 15%-l oli mild fibroos; 14%-l oli tsirroos; 57%-l oli HCV genotüüp 1a ja 43%-l oli HCV genotüüp 1b.

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

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

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

^a Patsiendid plaanitud ravi kogukestusega 24 nädalat.

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

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

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

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

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

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

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

Uuring 108 (ADVANCE)

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

1 088 värvatud patsiendi keskmine vanus oli 49 aastat (vahemikus 18 kuni 69); 58% patsientidest oli meessoost; 23%-l oli kehamassi indeks ≥ 30 kg/m²; 9% olid mustanahalised; 11% olid hispaania või ladina-ameerika päritolu; 77%-l oli ravieelne HCV RNA tase $\geq 800\,000$ IU/ml; 15%-l oli sildfibroos; 6%-l oli tsirroos; 59%-l oli HCV genotüüp 1a ja 40%-l oli HCV genotüüp 1b.

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

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

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

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

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

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

^b 95% usaldusintervall

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

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

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

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

Uuring 111 (ILLUMINATE)

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

540 värvatud patsiendi keskmine vanus oli 51 aastat (vahemikus 19 kuni 70); 60% patsientidest olid meessoost; 32%-l oli kehamassi indeks ≥ 30 kg/m²; 14% olid mustanahalised; 10% olid hispaania või ladina-ameerika päritolu; 82%-l oli ravieelne HCV RNA tase $> 800\,000$ IU/ml; 16%-l oli sildfibroos; 11%-l oli tsirroos; 72%-l oli HCV genotüüp 1a ja 27%-l oli HCV genotüüp 1b.

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

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

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

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

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

^b 95% usaldusintervall

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

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

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

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

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

Efekttiivsus eelnevalt ravi saanud täiskasvanutel

Uuring C216 (REALIZE)

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

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

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

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

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

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

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

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

^b 95% usaldusintervall

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

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

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

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

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

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

Tabel 13: SVR määrad 4. nädala ravivastuse järgi (HCV RNA vähenemine $< 1 \log_{10}$ või $\geq 1 \log_{10}$) T12(DS)/PR48 rühmas: uuring C216		
Eelnev ravivastus	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	HCV RNA vähenemine $< 1 \log_{10}$ 4. nädalal	HCV RNA vähenemine $\geq 1 \log_{10}$ 4. nädalal
Eelnev osaline ravivastus	56% (10/18)	63% (11/27)
Eelnev ravivastuse puudumine	15% (6/41)	54% (15/28)

^a sisaldab andmeid ainult patsientide kohta, kelle puhul olid olemas andmed 4. nädala HCV RNA kohta

Uuring 106 ja uuring 107

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a 95% erinevuse usaldusintervall oli (-10,8; 12,1)

^b Denomiinatoriks oli määramatu HCV RNA tasemega (sihtväärtus määramatu) patsientide arv ravi lõpul

Pikaajalised efektiivsuse andmed

Uuring 112 (EXTEND)

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

Efektiivsus HCV/HIV-1 koinfektsiooniga täiskasvanutel

Uuring 110

Uuring 110 oli II faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, mis viidi läbi 1. genotüübi HCV/HIV kroonilise koinfektsiooniga patsientidel, kes ei olnud varem saanud hepatiit C vastast ravi. Patsiendid kas ei saanud retroviirusevastast ravi (CD4 arv < 500 rakku/mm³) või said stabiilselt kontrollitud HIV infektsiooni (HIV RNA < 50 koopiat/ml, CD4 arv ≥ 300 rakku/mm³) raviks efavirensi või atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsioonis tenofoviir disoproksüül fumarate ja emtritsitabiini või lamivudiiniga. Patsiendid randomiseeriti 12 nädalaks saama kas INCIVO't (750 mg iga 8 tunni järel, võetuna kombinatsioonis atasanaviiri/ritonaviiri, tenofoviir disoproksüül fumarate ja emtritsitabiini või lamivudiiniga) VÕI 1125 mg iga 8 tunni järel, võetuna kombinatsioonis efavirensi, tenofoviir disoproksüül fumarate ja emtritsitabiini või platseebot. Kõik patsiendid said 48 nädala jooksul alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini. Viiskümmend viis patsienti 60-st said ribaviriini fikseeritud annuses 800 mg ööpäevas ja ülejäänud 5 patsienti said ribaviriini annuseid kehakaalu alusel. T12/PR48 harus oli ravieelselt sildfibroos 3 uuritava (8%) ja tsirroos 2 uuritava (5%). Pbo/PR harus oli ravieelselt sildfibroos 2 uuritava (9%) ja tsirroosi ravieelselt ei esinenud. Tabelis 15 on näidatud ravivastuse määrad uuringuharudes T12/PR48 ja Pbo/PR48. Ravivastuse määr oli Pbo/PR harus suurem kui teistes peginterferooni kaksikravi kliinilistes uuringutes (varasemad SVR määrad olid < 36%).

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

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

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

Uuring HPC3008

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

HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml ja CD4 arv > 300 rakku/mm³. Patsientide raviks kasutati INCIVO't annuses 750 mg iga 8 tunni järel, välja arvatud efavirens-põhise raviskeemi patsiendid, kellele manustati INCIVO't annuses 1125 mg iga 8 tunni järel. Eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid või varasema retsidiiviga, ilma maksatsirroosita patsiendid, kes saavutasid kestva kiire viroloogilise ravivastuse (eRVR, *extended rapid virologic response*), said 12 nädala jooksul raviks INCIVO't koos peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga, millele järgnes 12-nädalane ravi peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga (ravi kestus kokku 24 nädalat). Eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid ja varasema retsidiiviga patsiendid, kes eRVR ei saavutanud, eelneva osalise ravivastusega patsiendid, eelneva puuduva ravivastusega patsiendid ja kõik maksatsirroosiga patsiendid said 12 nädala jooksul raviks INCIVO't koos peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga, millele järgnes 36-nädalane ravi peginterferoon alfa-2a ja ribaviriiniga (ravi kestus kokku 48 nädalat). Kõik patsiendid said ribaviriini fikseeritud annuses 800 mg ööpäevas. Retroviirusevastased raviskeemid sisaldasid efavirensi, atasanaviiri/ritonaviiri, raltegraviiri, etraviriini või darunaviiri/ritonaviiri kombinatsioonis tenofoviiri või abakaviiriga ja kas lamivudiini või emtritsitiiniga.

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

Uringus osalenud 162 patsiendi vanuse mediaan oli 46 eluaastat (vahemikus 20–77 aastat); 78,4% patsientidest olid meessoost; 6,8% kehamassiindeks oli ≥ 30 kg/m²; 4,3% olid mustanahalised; 1,9% olid aasia päritolu; 87,0%-l oli ravieelne HCV RNA tase $\geq 800\,000$ RÜ/ml; 17,3%-l oli sildfibroos; 13,0%-l oli maksatsirroos; 65,6%-l oli HCV 1a genotüüp; 33,8%-l oli HCV 1b genotüüp; 39,5% (n = 64) ei olnud varem HCV ravi saanud; 17,9%-l (n = 29) oli varasema naiguse retsidiiv; 11,1% (n = 18) patsientidest oli eelnev osaline ravivastus; 31,5%-l (n = 51) eelnev ravivastus puudus. Ravieelne CD4 rakkude arvu mediaan (vahemik) oli 651 (277–1351) rakku/mm³.

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

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

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

^a Eelnev ravivastuse puudumine hõlmab nii eelnevat osalist ravivastust kui ka eelnevat ravivastuse täielikku puudumist.

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

^c Retsidiivina defineeriti HCV RNA tase ≥ 25 RÜ/ml jälgimisperioodil, mis esines pärast varasemat HCV RNA tase < 25 RÜ/ml ravi plaanijärgse lõpetamise ajal ja SVR12 mitte saavutamise.

^d Muud: patsiendid, kellel ravi tegeliku lõpetamise ajal oli määratav HCV RNA tase, kuid viirusläbimurre ei esinenud ja patsiendid, kellel plaanilise jälgimisperioodi jooksul HCV RNA uuringut ei tehtud.

Maksatransplantaadi retsipiendid

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

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

Uringus osalenud 74 patsiendi vanuse mediaan oli 56 eluaastat (vahemikus 43...68 aastat); 91,9% patsientidest olid meessoost; 24,3% olid kehamassiindeks ≥ 30 kg/m²; 1,4% olid mustanahalised; 95,9%-l oli ravieelne HCV RNA tase $\geq 300\,000$ RÜ/ml; 10,8%-l oli sildfibroos; maksatsirroosi ei olnud kellelgi; 38,9%-l oli HCV 1a genotüüp; 58,3%-l oli HCV 1b genotüüp; 2,8%-l oli HCV 1d genotüüp; 21,6%-l oli IL28B genotüüp CC; 54,1%-l oli IL28B genotüüp CT; 24,3%-l oli IL28B genotüüp TT; 28,4% (n = 21) ei olnud varem HCV ravi saanud; 71,6% (n = 53) oli varem ravi saanud [14,9%-l (n = 11) oli varasema haiguse retsidiiv; 40,5%-l (n = 30) eelnev ravivastus puudus; 16,2% (n = 12) ei olnud võimalik klassifitseerida]; maksa transplantatsioonist möödunud aja mediaan oli 2,5 aastat (vahemikus 0,6 kuni 9,5 aastat); 67,6% (n = 50) said ravi takroliimusega; 32,4% (n = 24) said tsüklosporiin A-d.

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

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

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

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

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

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

QT intervalli kliinilised uuringud

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

Lapsed

Lastel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

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

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

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

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

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

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

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

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

Transporterid

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

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

Telapreviiril on *in vitro* nõrk inhibeeriv toime MATE (*multidrug and toxin extrusion*) transporteritele MATE1 ja MATE2-K, mille IC₅₀ väärtused on vastavalt 28,3 mikrom ja 32,5 mikrom. Selle leiu kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

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

Patsientide erirühmad

Lapsed

Laste kohta puuduvad praegu andmed.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Sugu

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

Rass

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

Eakad

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia ja/või farmakoloogia loomadel

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

Kartsinogeensus ja mutageensus

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

Fertiilsuse kahjustus

Telapreviir ei omanud toimet rottide fertiilsusele ega viljakusele.

Embrüo-fetaalne areng

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

Eritumine rinnapiima

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

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

Tableti kate

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/726/01 4 pudeliga pakend

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.09.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

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

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Patsiendi infoleht
- Arsti infoleht

Arsti infolehes peavad sisalduma järgmised võtmeelemendid:

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

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (1 pudeliga pakend)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telaprevirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/720/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

incivo 375 mg

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT (1 pudeliga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telapreviirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge joo alkoholi ravimite võtmise ajal.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/720/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (4 pudeliga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telaprevirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TÄLISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/720/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

incivo 375 mg

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT (4 pudeliga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telaprevirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg telapreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge joo alkoholi ravimite võtmise ajal.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/720/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INCIVO 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid telapreviir

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on INCIVO ja milleks seda kasutatakse

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

2. Mida on vaja teada enne INCIVO võtmist

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

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

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

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

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne INCIVO võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

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

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

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

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

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

Vereanalüüsid

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

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja INCIVO

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

Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

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

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

INCIVO koos toidu ja joogiga

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

Rasedus ja imetamine

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

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

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

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

Naissoost fertiilsed patsiendid ja nende meespartnerid

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

INCIVO sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas INCIVO't võtta

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

Juhised õigeks kasutamiseks

Teie arst määrab teile sobiva annustamisskeemi.

Soovitav annustamisskeem on:

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

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

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

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

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

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

Lapsekindla korgi eemaldamine



Plastpudelil on lapsekindel kork, mida saab avada järgnevalt:

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

Kui te võtate INCIVO't rohkem kui ette nähtud

Pöörduge abi saamiseks otse oma arsti või apteekri poole.

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

Kui te unustate INCIVO't võtta

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

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

Kui te võtate INCIVO't iga 8 tunni järel

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

Kui te lõpetate INCIVO võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Lööve

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

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib nahalööve.

Samuti pöörduge otsekohe oma arsti poole:

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

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

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus INCIVO kasutamisel on antud alljärgnevalt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

Vaadake ka alfapeginterferooni ja ribaviriini pakendi infolehtedelt nende ravimite kõrvaltoimeid.

5. Kuidas INCIVO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INCIVO sisaldab

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

Abiained on:

Tableti sisu

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

Tableti kate

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

Kuidas INCIVO välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Tootja

Janssen-Cilag SpA,

Via C. Janssen,

04100 Borgo San Michele,

Latina, Itaalia

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Kvíčla Engliške 3201/06

CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Nagyenyed u. 8-14

H-Budapest, 1123

Tel: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

DK-3460 Birkerød

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.

Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta

MT-Ħal-Luqa LQA 6000

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

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