

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiria.

Apuaine: 2,3 mg natriumia per kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

INCIVO yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa on tarkoitettu genotyypin 1 kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuispotilaille, joilla on kompensoitu maksasairaus (kirroosi mukaan lukien):

- jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa
- jotka ovat aiemmin saaneet interferonihoidon (pegyloitua tai pegyloimatonta) yksinään tai yhdistelmänä ribaviriinin kanssa, myös niille potilaille, joiden tauti on relapsoinut, joiden hoitovaste on ollut osittainen (partial responders) tai jotka eivät ole saaneet vastetta hoitoon (null responders) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

INCIVO-hoito on aloitettava ja toteutettava kroonisen C-hepatiitin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

1125 mg INCIVOa (kolme 375 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) otetaan suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa ruokailun yhteydessä. Vaihtoehtoisesti voidaan ottaa 750 mg (kaksi 375 mg:n tablettia) suun kautta 8 tunnin välein ruokailun yhteydessä (kokonaisvuorokausiannos on 6 tablettia eli 2250 mg). Jos INCIVO otetaan ilman ruokaa tai noudattamatta antovälistä annettua ohjetta, telapreviiripitoisuus plasmassa saattaa pienentyä, mikä saattaa heikentää INCIVOn hoitovastetta.

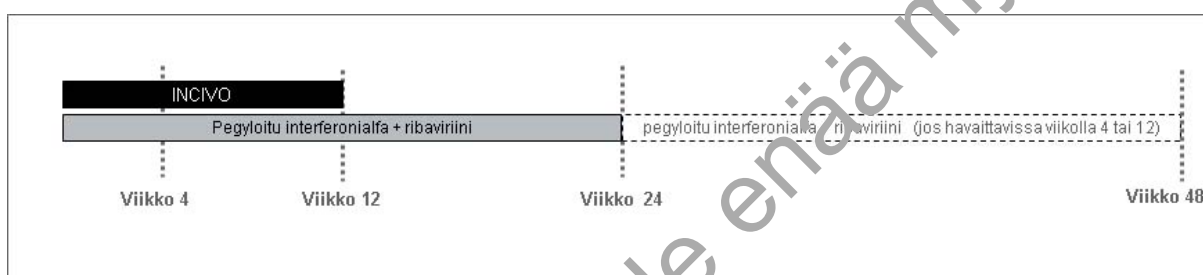
INCIVOa annetaan yhdistelmänä ribaviriinin ja joko pegyloidun alfainterferoni-2a:n tai -2b:n kanssa. Lue kohdat 4.4 ja 5.1 pegyloidun alfainterferoni-2a:n tai -2b:n valintaan liittyen. Pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia koskevat erityiset annostusohjeet tulee katsoa näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Hoidon kesto – potilaat, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa tai joiden tauti on aiemmasta hoidosta huolimatta relapsoinut

INCIVO-hoito on aloitettava yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, ja tätä hoitoa annetaan 12 viikon ajan (ks. kuva 1).

- Jos potilaan hepatiitti C -viruksen ribonukleiinihappopitoisuus (HCV RNA) on havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, hänelle annetaan tämän jälkeen pelkästään pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmää vielä 12 viikon ajan, jolloin hoidon kokonaiskesto on 24 viikkoa.
- Jos potilaan HCV RNA -pitoisuus on havaitsemisrajan yläpuolella joko viikolla 4 tai 12, hänelle annetaan tämän jälkeen pelkästään pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmää vielä 36 viikon ajan, jolloin hoidon kokonaiskesto on 48 viikkoa.
- Kaikille kirroosipotilaille annetaan riippumatta siitä, että potilaan HCV RNA -pitoisuus on havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, pelkästään pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmää vielä 36 viikon ajan, ja hoidon kokonaiskestoksi suositellaan 48 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Kuva 1. Hoidon kesto potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa tai joiden tauti on aiemmasta hoidosta huolimatta relapsoinut

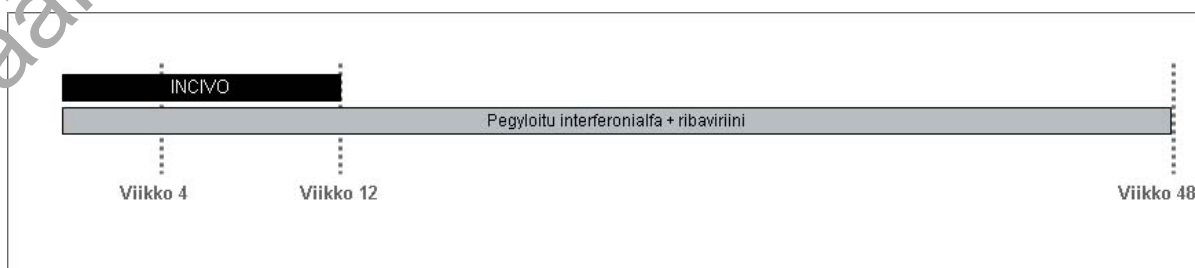


Hoidon keston määrittämiseksi on seurattava HCV RNA -pitoisuutta viikoilla 4 ja 12. Vaiheen 3 tutkimuksissa käytettiin herkkää reaaliaikaista PCR-menetelmää, jonka määritysraja oli 25 IU/ml ja havaitsemisraja oli 10-15 IU/ml. Alle määritysrajan olevia HCV RNA -pitoisuuksia ei saa pitää samanarvoisina "ei havaittavissa" olevien kanssa hoidon kestoä päätettäessä, koska tällöin hoidon kesto voi olla riittämätön ja relapseja voi tapahtua enemmän. Tällä menetelmällä selvitettiin, olivatko HCV RNA -pitoisuudet havaitsemisrajan alapuolella (ks. kohta 5.1). Katso taulukosta 1 ohjeet INCIVOn, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lopettamisesta.

Hoidon kesto – aiemmin hoitoa saaneet aikuispotilaat, joiden hoitovaste on ollut osittainen tai joilla ei ole ollut hoitovastetta

INCIVO-hoito on aloitettava yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, jota annetaan 12 viikon ajan, minkä jälkeen annetaan pegyloitu alfainterferonia ja ribaviriinia yksinään (ilman INCIVOn), siten, että hoidon kokonaiskesto on 48 viikkoa (ks. kuva 2).

Kuva 2. Hoidon kesto aiemmin hoitoa saaneilla aikuispotilailla, joiden hoitovaste on ollut osittainen tai jotka eivät ole saaneet vastetta hoitoon



HCV RNA -pitoisuutta on seurattava viikoilla 4 ja 12. Katso taulukosta 1 ohjeet INCIVOn, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lopettamiseen.

Kaikki potilaat

Koska on erittäin epätodennäköistä, että riittämättömän virusvasteen saaneet potilaat saisivat pitkäkestoisen virologisen vasteen (sustained virologic response, SVR), hoidon keskeyttämistä suositellaan, jos HCV RNA on > 1 000 IU/ml viikolla 4 tai viikolla 12 (ks. taulukko 1).

Taulukko 1. INCIVOn, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lopettamisohjeet.		
Lääkevalmiste	HCV RNA > 1 000 IU/ml hoitoviikolla 4^a	HCV RNA > 1 000 IU/ml hoitoviikolla 12^a
INCIVO	Lopeta hoito kokonaan	Koko INCIVO-hoito-ohjelma toteutettu
Pegyloitu alfainterferoni ja ribaviriini	Lopeta hoito pysyvästi	

^a INCIVO-, pegyloitu alfainterferoni- ja ribaviriinihoito. Nämä ohjeet voivat poiketa, jos ennen INCIVO-hoidon aloittamista potilaista on hoidettu pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla (ks. kohta 5.1).

Vaiheen 3 tutkimuksissa yksikään potilaista ei saanut pitkäkestoista virologista vastetta pegyloitua alfainterferoni- tai ribaviriinihoitoa jatkettaessa, jos HCV RNA -pitoisuus oli > 1 000 IU/ml joko viikolla 4 tai viikolla 12. Vaiheen 3 tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla pitkäkestoinen virologinen vaste saavutettiin 4 potilaalla 16:sta (25 %) viikolla 4, kun potilaiden HCV RNA -pitoisuudet olivat 100 IU/ml – 1 000 IU/ml. Potilailla, joilla HCV RNA -pitoisuudet olivat 100 IU/ml – 1 000 IU/ml, pitkäkestoinen virologinen vaste saavutettiin 2 potilaalla 8:sta (25 %) viikolla 12.

Jos potilas ei ole aiemmin vastannut hoitoon, ylimääräistä HCV RNA -testausta on harkittava viikkojen 4 ja 12 välillä. Jos HCV RNA -pitoisuus on > 1 000 IU/ml, hoito INCIVOn, pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla on lopetettava.

Jos potilaan hoito kestää kaikkiaan 48 viikkoa, hoito pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla on lopetettava, jos HCV RNA -pitoisuus on havaittavissa viikolla 24 tai viikolla 36.

INCIVOn on käytettävä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa hoidon epäonnistumisen estämiseksi.

INCIVO-annosta ei saa pienentää eikä sen käyttöä keskeyttää, ettei hoito epäonnistu.

Jos INCIVO-hoito lopetetaan näittävaikutusten tai riittämättömän virologisen vasteen vuoksi, INCIVO-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Ks. ohjeet pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin annoksen muuttamiseen, hoidon keskeyttämiseen, hoidon lopettamiseen ja hoidon aloittamiseen uudelleen näiden valmisteiden valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.4).

Jos INCIVO-annoksia otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa ja annos myöhästyy alle 6 tuntia tavanomaisesta ajankohdasta, potilasta on ohjeistettava ottamaan määrätty INCIVO-annos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos annoksen unohtuminen huomataan yli 6 tunnin kuluttua INCIVOn ottamisajankohdasta, unohtunut annos jätetään ottamatta ja hoitoa jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti.

Jos INCIVO-annoksia otetaan 8 tunnin välein ja annos myöhästyy alle 4 tuntia tavanomaisesta ajankohdasta, potilasta on ohjeistettava ottamaan määrätty INCIVO-annos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos annoksen unohtuminen huomataan yli 4 tunnin kuluttua INCIVOn ottamisajankohdasta, unohtunut annos jätetään ottamatta ja hoitoa jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

INCIVON käytöstä keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (CrCl ≤ 50 ml/min) HCV-potilailla ei ole kliinistä tietoa (ks. kohta 4.4). Telapreviirialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkityksellistä muutosta, jos HCV-negatiivisella potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). INCIVO-annoksen muuttamista ei siksi suositella, jos HCV-potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

INCIVON käytöstä hemodialyysihoidon saaville potilaille ei ole kliinistä tietoa.

Ks. myös ribaviriinin valmisteyhteenvedosta tiedot potilaista, joiden CrCl on < 50 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

INCIVOa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B tai C, pisteet ≥ 7) tai kompensoimatonta maksasairautta sairastaville potilaille (askites, porttilaskimon hypertensiivinen verenvuoto, enkefalopatia ja/tai muu kuin Gilbertin oireyhtymään liittyvä ikterus, ks. kohta 4.4). Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A, pisteet 5–6) sairastavien C-hepatiittipotilaiden INCIVO-annosta ei tarvitse muuttaa.

Ks. myös pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin valmisteyhteenvedot, koska nämä valmisteet ovat vasta-aiheisia, jos Child–Pugh-pisteet ovat ≥ 6).

HCV:n ja tyypin 1 ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) yhteisinfektio

HCV/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavia potilaita pitää hoitaa samalla tavoin kuin pelkästään HCV-infektiota sairastavia potilaita. Lääkkeiden yhteysvaikutukset pitää ottaa tarkoin huomioon, ks. kohdat 4.4 ja 4.5. Efavirensipohjaista hoitoa saavan potilaan INCIVO-annostuksen on oltava 1125 mg 8 tunnin välein. HIV-yhteisinfektiota sairastavien potilaiden hoitotulokset, ks. kohta 5.1.

Maksansiirtopotilaat, jolla ei ole kirroosia

INCIVO-hoito on aloitettava yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Tätä hoitoa annetaan 12 viikon ajan, minkä jälkeen hoitoa jatketaan pelkästään pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla vielä 36 viikon ajan, jolloin hoidon kokonaiskesto on 48 viikkoa. Jos maksansiirtopotilaan tila on vakaa, INCIVO-annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). INCIVO-hoitoa aloitettaessa suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää ribaviriiniannosta (600 mg/vrk) (ks. kohta 5.1). INCIVO-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä samanaikaisesti käytettävän takrolimuusin tai siklosporiini A:n annosta pitää muuttaa huomattavasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5, Immunosuppressiiviset lääkeaineet).

Iäkkäät

INCIVON käytöstä vähintään 65-vuotiaiden HCV-potilaiden hoitoon on vähän kliinistä tietoa.

Pediatriset potilaat

INCIVON turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Aiutotapa

Potilasta on kehotettava nielemään tabletit kokonaisina (eli potilas ei saa pureskella, jakaa eikä liuottaa tablettia).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö puhdistuman suhteen CYP3A:sta voimakkaasti riippuvaisten vaikuttavien aineiden kanssa, joiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia. Tällaisia vaikuttavia aineita ovat alfutsosiini, amiodaroni, bepridiili, kinidiini, astemitsoli,

terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, torajyväjohdokset (dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini (metyyliergometriini)), lovastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, sildenafili tai tadalafiili (vain kun sitä käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon), ketiapiini ja suun kautta otettava midatsolaami tai triatsolaami (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö luokan Ia tai III rytmihäiriölääkkeiden kanssa laskimoon annettavaa lidokaiinia lukuun ottamatta (ks. kohta 4.5).

INCIVOn samanaikainen käyttö CYP3A-entsyymiä voimakkaasti indusoivien vaikuttavien aineiden, esim. rifampisiinin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), karbamatsepiinin, fenytoiinin ja fenobarbitaalin kanssa saattaa pienentää altistusta INCIVOlle ja heikentää siten sen tehoa.

Ks. pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta näiden valmisteiden vasta-aiheet, koska INCIVOa on käytettävä yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikea ihottuma

INCIVO-yhdistelmähoiton yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia, mahdollisesti hengenvaarallisia ja kuolemaan johtavia ihoreaktioita. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), myös kuolemaan johtaneina tapauksina (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneet tapaukset on raportoitu potilailla, joilla esiintyi etenevää ihottumaa ja systeemisiä oireita ja jotka jatkoivat INCIVO-yhdistelmähoitoa vielä vakavan ihoreaktion oireamisen jälkeen.

Vaiheen 2 ja 3 lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa on raportoitu vaikeaa ihottumaa (pääasiassa ekseemaattista, kutisevaa ja yli 50 % kehon pinta-alasta kattavaa ihottumaa) 4,8 %:lla INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,4 %:iin potilaista, jotka saivat pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että pegyloitua alfainterferoni, mahdollisesti myös ribaviriini, saattaa osaltaan vaikuttaa INCIVO-yhdistelmähoitoon liittyvän ihottuman esiintyvyyteen ja vaikeusasteeseen.

5,8 % INCIVOa saaneista potilaista lopetti pelkän INCIVO-hoidon ihottuman vuoksi ja 2,6 % potilaista lopetti INCIVO-yhdistelmähoiton ihottuman vuoksi, kun taas pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista yksikään ei keskeyttänyt hoitoa ihottuman takia.

Vaiheen 2 ja 3 lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,4 %:lla potilaista epäiltiin iho- ja systeemioireisia lääkereaktioita (**DRESS**, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Alle 0,1 %:lla potilaista oli INCIVOsta saadun kliinisen kokemuksen perusteella **Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS)**. Kaikki nämä reaktiot hävisivät, kun hoito lopetettiin.

Iho- ja systeemioireinen lääkereaktio (DRESS) ilmaantuu eosinofiilisenä ihottumana, johon liittyy yksi tai useampi seuraavista oireista: kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus ja sisäelinten (maksan ja munuaisten, keuhkojen) oireet. Se saattaa ilmaantua milloin tahansa hoidon aloittamisen jälkeen, mutta suurin osa tapauksista ilmaantui 6–10 viikon kuluttua INCIVO-hoidon aloittamisen jälkeen.

Lääkettä määrävän lääkärin on varmistettava, että potilas on täysin tietoinen vaikean ihottuman riskistä ja että potilas ottaa yhteyttä lääkkeen määränneeseen lääkäriin uudentyyppisen ihottuman ilmaantuessa tai jo aiemmin ilmaantuneen ihottuman pahentuessa. Kaikkien ihottumien etenemistä on seurattava, kunnes ihottuma paranee. Ihottuman paraneminen saattaa viedä useita viikkoja. Muita lääkevalmisteita, joiden käyttöön liittyy vaikeita ihoreaktioita, on käytettävä varoen INCIVO-yhdistelmähoitoa käytettäessä, jotta ei tulisi epä tietoisuutta siitä, minkä lääkevalmisteen aiheuttama mahdollinen vaikea ihoreaktio on. Jos vakava ihoreaktio ilmaantuu, muiden lääkevalmisteiden käytön lopettamista on syytä harkita, jos niihin tiedetään liittyvän vakavia ihoreaktioita.

Lisätietoja lievästä ja keskivaikeasta ihottumasta, ks. kohta 4.8.

Seuraavassa taulukossa esitetään yhteenveto ihoreaktioiden seurantaan sekä INCIVO-, ribaviriini- ja pegyloidun alfainterferonihoidon lopettamiseen annetuista suosituksista:

Ihoreaktioiden laajuus ja oireet	Suosituksukset ihoreaktioiden seurantaan sekä INCIVO-, ribaviriini- ja pegyloidun alfainterferonihoidon lopettamiseen vaikean ihottuman yhteydessä
Lievä ihottuma: paikallinen ihottuma ja/tai pienelle alueelle levinnyt ihottuma (enintään useita yksittäisiä alueita keholla)	Seuraa ihottuman etenemistä tai systeemisten oireiden ilmaantumista, kunnes ihottuma paranee.
Kohtalainen ihottuma: hajanaisia ihottuma-alueita ≤ 50 %:lla kehon pinta-alasta	<p>Seuraa ihottuman etenemistä tai systeemisten oireiden ilmaantumista, kunnes ihottuma paranee. Harkitse ihotautilääkärin konsultaatiota.</p> <p>Jos kohtalainen ihottuma etenee, INCIVO-hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava. Jos ihottuma ei parane 7 vuorokauden kuluessa INCIVO-hoidon lopettamisesta, ribaviriinihoito on keskeytettävä. Ribaviriinihoito saattaa olla tarpeen keskeyttää jo aiemmin, jos ihottuma pahenee telapreviiriinohoidon lopettamisesta huolimatta. Hoitoa pegyloidulla alfainterferonilla saattaa olla mahdollista jatkaa, elleivät lääketieteelliset syyt edellytä sen keskeyttämistä.</p> <p>Jos kohtalainen ihottuma etenee vaikeaksi (≥ 50 % kehon pinta-alasta) INCIVO-hoito lopetetaan pysyvästi (ks. jäljempänä).</p>
Vaikea ihottuma: Ihottuman laajuus > 50 % kehon pinta-alasta tai ihottumaan liittyy vesirakkuloita, vesikelloja, haavaumia, jotka eivät liity Stevens–Johnsonin oireyhtymään	<p>Lopeta INCIVO-hoito heti pysyvästi. Ihotautilääkärin konsultaatiota suositellaan. Seuraa ihottuman etenemistä tai systeemisten oireiden ilmaantumista, kunnes ihottuma paranee.</p> <p>Hoitoa pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla saattaa olla mahdollista jatkaa. Jos ihottuman paranemista ei havaita 7 vuorokauden kuluessa INCIVO-hoidon lopettamisesta, ribaviriini- ja/tai pegyloidun alfainterferonihoidon lopettamista peräkkäin tai samanaikaisesti on harkittava. Hoito pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla saattaa olla lääketieteellisistä syistä tarpeen keskeyttää tai lopettaa aikaisemmin.</p>
Vaikea ihoreaktio, mukaan lukien ihottuma, johon liittyy systeemisiä oireita, etenevä vaikea-asteinen ihottuma, epäilty tai todettu yleistynyt rakkulainen ihottuma, iho- ja systeemioireinen lääkeainereaktio (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS)/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi, erythema multiforme	INCIVO-, pegyloitu alfainterferoni- ja ribaviriinihoito on lopetettava heti pysyvästi. Konsultoi ihotautilääkärinä.

Jos INCIVO-hoito on lopetettu ihoreaktion vuoksi, sitä ei saa aloittaa uudelleen. Ks. myös pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta tiedot näihin valmisteisiin liittyvistä vaikeista ihoreaktioista.

Anemia

Vaiheen 2 ja 3 lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa anemian kokonaisesiintyvyys ja vaikeusaste lisääntyivät INCIVO-yhdistelmähoidon yhteydessä verrattuna pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin käyttöön yksinään. Hemoglobiinipitoisuuksia alle 10 g/dl havaittiin 34 %:lla INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 14 %:lla pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista. Hemoglobiinipitoisuuksia alle 8,5 g/dl havaittiin 8 %:lla INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista verrattuna 2 %:iin pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista. Hemoglobiinipitoisuus pienenee neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja pitoisuudet ovat pienimmillään INCIVO-hoitojakson lopussa. Hemoglobiinipitoisuudet korjautuvat vähitellen INCIVO-hoidon päättymisen jälkeen.

Hemoglobiinipitoisuutta on seurattava säännöllisin väliajoin ennen INCIVO-yhdistelmähoitoa ja sen aikana (ks. kohta 4.4, Laboratoriokokeet).

Hoidosta aiheutuva anemia hoidetaan ensisijaisesti ribaviriiniannosta pienentämällä. Ks. ohjeet ribaviriiniannoksen pienentämisestä ja/tai ribaviriinihoidon lopettamisesta ribaviriinin valmisteyhteenvedossa. Jos ribaviriinihoito lopetetaan pysyvästi anemian hoitamiseksi, myös INCIVO-hoito on lopetettava pysyvästi. Jos INCIVO-hoito lopetetaan anemian hoitamiseksi, potilas voi jatkaa pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla toteutettavaa hoitoa. Ribaviriinihoito voidaan aloittaa uudelleen ribaviriinin annosmuutoksista annettujen ohjeiden mukaisesti. INCIVO-annosta ei saa pienentää eikä INCIVO-hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos se on lopetettu.

Raskauteen ja raskauden ehkäisyyn liittyvät vaatimukset

Koska INCIVOa on käytettävä yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, näitä lääkevalmisteita koskevat vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset koskevat myös yhdistelmähoitoa.

Kaikilla ribaviriinille altistetuilla eläinlajeilla on todettu merkittävää teratogeenisuutta ja/tai vaikutuksia alkioon, joten naispotilaiden sekä miespotilaiden naiskumppanien on vältettävä raskaaksi tuloa erityisen huolellisesti.

Hedelmällisessä iässä olevan naispotilaan ja hänen mieskumppaninsa sekä miespotilaan ja hänen naiskumppaninsa on käytettävä kahta tehokasta ehkäisymenetelmää INCIVO-hoidon aikana ja sen jälkeen ribaviriinin valmisteyhteenvedossa sekä seuraavassa suositellulla tavalla.

Hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttöä voidaan jatkaa, mutta ne eivät välttämättä ole luotettavia INCIVO-hoidon aikana ja kahteen kuukauteen INCIVO-hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5). Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on siksi käytettävä tänä aikana kahta tehokasta muuta kuin hormonaalista ehkäisymenetelmää. Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä voidaan käyttää jälleen kahden kuukauden kuluttua INCIVO-hoidon päättymisen jälkeen toisena kahdesta vaadittavasta tehokkaasta ehkäisymenetelmästä.

Ks. lisätietoja kohdista 4.5 ja 4.6.

Sydän ja verisuonisto

Tulokset terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdystä tutkimuksesta osoittivat, että telapreviiriannos 1875 mg kahdeksan tunnin välein vaikuttaa hieman QTcF-aikaan, ja lumelääkekorjattu suurin piteneminen oli keskimäärin 8,0 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 5,1–10,9) (ks. kohta 5.1). Altistuminen tälle annokselle oli verrattavissa HCV-infektiopotilaiden altistukseen INCIVO-annoksilla 750 mg kahdeksan tunnin välein yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Näiden löydösten mahdollista kliinistä merkitystä ei tiedetä varmasti.

INCIVOa on käytettävä varoen luokan Ic rytmihäiriölääkkeisiin kuuluvien propafenonin ja flekainidin kanssa kliinistä tilaa ja EKG:tä asianmukaisesti seuraten.

INCIVOn määräämisessä samanaikaiseen käyttöön QT-aikaa pidentäviksi tiedettyjen lääkkeiden ja CYP3A-substraattien (esim. erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, posakonatsoli, vorikonatsoli, ketokonatsoli, takrolimuusi, salmeteroli) kanssa suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.5). INCIVOn ja domperidonin samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5). INCIVO saattaa suurentaa samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden pitoisuuksia, mikä saattaa johtaa niihin liittyvien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riskin suurenemiseen. Jos tällaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö INCIVOn kanssa katsotaan aivan välttämättömäksi, suositellaan potilaan kliinistä seurantaa, EKG:n seuranta mukaan lukien. Ks. myös kohdasta 4.3 lääkevalmisteet, joiden käyttö samanaikaisesti INCIVOn kanssa on vasta-aiheista.

INCIVOn käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on synnynnäinen pidentynyt QT-aika tai hänen suvussa esiintyy synnynnäistä pidentynyttä QT-aikaa tai äkkikuolemia. Jos INCIVO-hoito katsotaan aivan välttämättömäksi tähän potilasryhmään kuuluvalla potilaalla, potilaan tilaa, myös EKG:tä, on seurattava tarkoin.

Käytä INCIVOa varoen, jos

- potilaalla on aiemmin ollut hankinnaista QT-ajan pitenemistä
- potilaalla on kliinisesti merkityksellistä bradykardiaa (sydämen syketaajuus pitkäaikaisesti alle 50 lyöntiä minuutissa)
- potilaalla on aiemmin ollut sydämen vajaatoiminta, johon on liittynyt pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- potilas tarvitsee lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mutta joiden metabolia ei ole pääasiassa CYP3A4-entsyymistä riippuvaisia (esim. metadoni, ks. kohta 4.5).

Tätä potilasryhmää on seurattava tarkoin mm. EKG-rekisteröinnin avulla.

Elektrolyyttihäiriöitä (esim. hypokalemiaa, hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa) on seurattava ja ne on tarpeen mukaan hoidettava ennen INCIVO-hoidon aloittamista ja sen aikana.

Käyttö pitkälle edennyttä maksasairautta sairastaville potilaille

Hypoalbuminemia ja vähäinen trombosyyttimäärä on tunnistettu maksasairauksien sekä interferonipohjaisten hoitojen vaikea-asteisia komplikaatioita (esim. kompensoitumaton maksasairaus, vakavat bakteeri-infektiot) ennakoiviksi tekijöiksi. Näiden potilasryhmien potilailla on havaittu INCIVOa yhdistelmänä pegyloidun interferonin ja ribaviriinin kanssa käytettäessä lisäksi erittäin yleisesti anemiaa. INCIVOn käyttöä yhdistelmänä pegyloidun interferonin ja ribaviriinin kanssa ei suositella, jos potilaan trombosyyttimäärä on $< 90\,000/\text{mm}^3$ ja/tai albumiinipitoisuus on $< 3,3\text{ g/dl}$. Jos INCIVOa käytetään pitkälle edennyttä maksasairautta sairastavan potilaan hoitoon, potilaan tarkkaa seuranta suositellaan sekä haittavaikutusten hoitamista jo varhaisvaiheessa.

Laboratoriotulokset

HCVRNA -pitoisuutta on seurattava viikoilla 4 ja 12, ja kun se on kliinisen tilan perusteella ainakinista (katso myös ohjeet INCIVO-hoidon keskeyttämiseen, kohta 4.2).

Kaikille potilaille on tehtävä seuraavat laboratoriotutkimukset (täydellinen verenkuva, joka sisältää veren valkosolujen erittelylaskennan, elektrolyytit, seerumin kreatiinipitoisuus, maksan toimintakokeet, tyreotropiini (TSH), virtsahappopitoisuus) ennen INCIVO-yhdistelmähoidon aloittamista.

Seuraavassa esitetään suositellut arvot ennen INCIVO-yhdistelmähoidon aloittamista:

- hemoglobiini: $\geq 120\text{ g/l}$ (naisilla), $\geq 130\text{ g/l}$ (miehillä)
- trombosyyttimäärä $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- absoluuttinen neutrofiilimäärä $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- kilpirauhasen toiminta (TSH) riittävästi hallinnassa

- laskettu kreatiniinin poistuma ≥ 50 ml/min
- kaliumpitoisuus $\geq 3,5$ mmol/l
- albumiinipitoisuus $> 3,3$ g/dl.

Hematologisia tutkimuksia (veren valkosolujen erittelylaskenta mukaan lukien) suositellaan viikoilla 2, 4, 8 ja 12 sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Veren kemiallisia tutkimuksia (elektrolyytit, seerumin kreatiniinipitoisuus, virtsahappopitoisuus, maksaentsyymipitoisuus, bilirubiinipitoisuus, TSH) suositellaan tekemään yhtä usein kuin hematologisia tutkimuksia tai kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Ks. pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin valmisteyhteenvedot, myös vaatimukset raskaustesteistä (ks. kohta 4.6).

INCIVOn käyttö yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2b:n kanssa

Kaikki vaiheen 3 tutkimukset tehtiin pegyloidun alfainterferoni-2a:n, INCIVOn ja ribaviriinin yhdistelmällä. INCIVOn ja pegyloidun alfainterferoni-2b:n yhdistelmän käytöstä aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ei ole tietoa ja käytöstä aiemmin hoitamattomille potilaille tietoa on vähän. Avoimessa tutkimuksessa, pegyloitua alfainterferoni-2a:tä/ribaviriinia (n=80) yhdistelmänä INCIVOn kanssa saaneilla, aiemmin hoitamattomilla potilailla esiintyi pitkäkestoinen virologinen vaste yhtä usein kuin aiemmin hoitamattomilla pegyloitua alfainterferoni-2b:tä/ribaviriinia (n=81) yhdistelmänä INCIVOn kanssa saaneilla potilailla. Pegyloidulla alfainterferoni-2b:tä hoitetuilla potilailla esiintyi kuitenkin useammin virologisen vasteen menetystä eivätkä he täyttäneet yhtä todennäköisesti lyhennetyt hoidon kriteerit (ks. kohta 5.1).

Yleistä

INCIVOn ei saa antaa monoterapiana, vaan sitä saa antaa vain yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Tämän vuoksi on syytä tutustua pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin valmisteyhteenvetoon ennen INCIVO-hoidon aloittamista.

Potilaiden hoitamisesta uudelleen ei ole kliinistä tietoa, jos HCV NS3-4A -proteasiinin estäjiin perustuva hoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Riittämätön virologinen vaste

Jos potilaan virologinen vaste on riittämätön, hoito on lopetettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.4, Laboratoriokokeet).

INCIVO-hoito muiden HCV-genotyyppien yhteydessä

Hoidon tueksi ei ole riittävästi kliinistä tietoa, jos potilaan HCV-genotyyppi on muu kuin genotyyppi 1. INCIVO-hoitoa ei siksi suositella, jos potilaan genotyyppi on muu kuin 1.

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 50 ml/min) sairastavilla tai hemodialyysihoitoa saavilla potilailla. Ks. kohta 4.4 Laboratoriokokeet. Lue myös ribaviriinin valmisteyhteenveto koskien potilaita, joiden CrCl on < 50 ml/min (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

INCIVOn ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C, pisteet ≥ 10) tai kompensoitumatonta maksasairautta (askites, porttilaskimon hypertensiivinen verenvuoto, enkefalopatia ja/tai muu kuin Gilbertin oireyhtymään liittyvä ikterus) sairastavilla potilailla eikä sitä suositella näille potilasryhmille.

INCIVOn ei ole tutkittu keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla HCV-infektiopotilailla (Child–Pugh B, pisteet 7–9). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla HCV-negatiivisilla potilailla altistuksen telapreviirille havaittiin vähentyneen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa

sairastaville C-hepatiitti-infektiota sairastaville potilaille ei ole määritelty sopivaa INCIVO-annosta. INCIVOa ei siksi suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Ks. pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin valmisteyhteenvedot, koska näitä valmisteita on annettava yhdessä INCIVON kanssa.

Elinsiirtopotilaat

INCIVOa yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa tutkittiin 74 HCV-1-infektiota sairastavalla maksansiirron saaneella potilaalla, joilla ei ollut kirroosia ja jotka saivat joko takrolimuusia tai siklosporiini A:ta. INCIVO-hoidon aloittamisen yhteydessä samanaikaisesti käytettävän takrolimuusin tai siklosporiini A:n annosta pitää pienentää huomattavasti ja lisäksi takrolimuusin antoväliä pitää pidentää, jotta immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuudet plasmassa säilyvät terapeuttisella tasolla. INCIVO-hoidon päättyessä takrolimuusin tai siklosporiini A:n annosta pitää suurentaa ja takrolimuusin antoväliä lyhentää. Osa potilaista saattaa tarvita suurempia takrolimuusi- tai siklosporiini A -annoksia kuin hoitoa aloitettaessa. Tällaisten muutosten pitää perustua plasman takrolimuusi- tai siklosporiini A -pitoisuuksien tiheään seurantaan INCIVO-hoidon aikana. Tietoja INCIVON käytöstä yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa aiemmin hoitamattomille ja aiempaa hoitoa saaneille HCV-1-infektiopotilaille, jotka olivat saaneet maksansiirron ja käyttivät immunosuppressiivisena lääkahoitona takrolimuusia tai siklosporiini A:ta vakioannoksina, ks. kohdat 4.2, 4.5, Immunosuppressiiviset lääkkeaineet, 4.8 ja 5.1.

INCIVO-yhdistelmähoidosta pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa ennen maksan tai muun elimen elinsiirtoa tai elinsiirron yhteydessä ei ole kliinistä tietoa saatavissa.

HCV/HIV-yhteisinfektio

Yhteisvaikutukset telapreviirin ja HIV-antiretroviruslääkineiden välillä ovat yleisiä, joten kohdassa 4.5 taulukossa 2 annettuja suosituksia pitää noudattaa tarkoin.

HIV-infektion hoitoon käytettävissä olevien lääkkeiden (seuraavassa mainittuihin kuitenkin rajoittumatta) osalta pitää huomioida seuraavat tiedot:

Atatsanaviiri/ritonaviiri: tämän yhdistelmän käyttöön liittyy hyvin yleisesti hyperbilirubinemiaa/ikterusta. Tutkimuksessa HPC3008 (ks. kohdat 4.8 ja 5.1) 59 atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää saaneesta potilaasta 39 %:lla havaittiin INCIVO-hoidon aikana ohimenevää asteen 3 bilirubiinipitoisuuksien ($2,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$) suurenemista ja 22 %:lla havaittiin ohimenevää asteen 4 bilirubiinipitoisuuksien ($> 5 \times \text{ULN}$) suurenemista.

Efavirensi: telapreviiriannos pitää suurentaa tämän yhdistelmän käytössä 1125 mg:aan kolme kertaa päivässä (8 tunnin välein).

Samanaikainen HCV/HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

INCIVON käytöstä HCV- ja HBV-infektiota samanaikaisesti sairastaville potilaille ei ole tietoa.

Pediatriset potilaat

INCIVOa ei suositella lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska sen tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu tässä potilasryhmässä.

Kilpirauhassairaus

Kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuuden suurenemista saattaa esiintyä INCIVO-yhdistelmähoidon aikana, mikä saattaa merkitä olemassa olevan tai aikaisemmin esiintyneen hypotyreoosin pahenemista tai uudelleen ilmaantumista tai hypotyreoosin kehittymistä (ks. kohta 4.8). TSH-pitoisuus on määritettävä ennen INCIVO-yhdistelmähoidon aloittamista ja sen aikana sekä hoidettava tarvittaessa. Jos potilaalla on olemassa oleva hypotyreoosi, kilpirauhashormonin korvaushoitoa on säädettävä (ks. kohta 4.4, Laboratoriokokeet).

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Telapreviiri on tärkeän lääkeaineita metaboloivan CYP3A4-entsyymin voimakas estäjä. Jos telapreviiriä käytetään yhdistelmänä tämän entsyymin kautta suuressa määrin metaboloituvien lääkeaineiden kanssa, systeemiset altistukset oletettavasti suurentuvat. Ks. kohdasta 4.3 luettelo lääkevalmisteista, joiden käyttö INCIVOn kanssa on vasta-aiheista mahdollisesti hengenvaarallisten haittavaikutusten tai INCIVOn hoitovaikutuksen mahdollisen häviämisen vuoksi. Ks. kohdasta 4.5 varmistetut ja muut mahdollisesti merkitykselliset yhteisvaikutukset.

Tärkeää tietoa INCIVOn sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää natriumia 2,3 mg tablettia kohden. Ruokavalion natriumrajoitusta noudattavien potilaiden tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Telapreviiri metaboloituu osittain maksassa CYP3A-entsyymin välityksellä ja on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Muita entsyymejä on myös mukana metaboliassa (ks. kohta 5.2). INCIVOn ja CYP3A-entsyymiä ja/tai P-glykoproteiinia indusoivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa pienentää huomattavasti telapreviirin pitoisuutta plasmassa. INCIVOn ja CYP3A-entsyymiä ja/tai P-glykoproteiinia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa telapreviirin pitoisuutta plasmassa.

INCIVO on CYP3A4-entsyymin voimakas, aikariippuvainen estäjä ja se estää huomattavasti myös P-glykoproteiinia. Aikariippuvaisuus viittaa siihen, että CYP3A4:n estäminen saattaa olla voimakkaampaa kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Eston täydelliseen häviämiseen hoidon päättymisen jälkeen saattaa kulua noin yksi viikko. INCIVOn käyttö saattaa suurentaa systeemistä altistusta lääkeaineille, jotka ovat CYP3A:n tai P-glykoproteiinin substraatteja, mikä voi voimistaa tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Kliinisten yhteisvaikutustutkimusten (esim. essitalopraami, tsolpideemi, etinyyliestradioli) tulosten perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että telapreviiri indusoi metaboliaentsyymejä.

Telapreviiri estää orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidejä OATP1B1 ja OATP2B1. INCIVOn ja näiden kuljettajien kuljettamien lääkeaineiden, kuten fluvastatiinin, pravastatiinin, rosuvastatiinin, pitavastatiinin, bosentaanin ja repaglinidin, samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen (ks. taulukko 2). Simvastatiinin käyttö on vasta-aiheista, koska altistus oletettavasti suurenee huomattavasti useiden mekanismien vaikutuksesta.

In vitro -tutkimusten perusteella telapreviiri saattaa suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista MATE (multidrug and toxin extrusion) 1- ja MATE2-K-proteiineista (ks. taulukko 2).

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhdistelmät, jotka ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)

INCIVOn ei saa antaa samanaikaisesti vaikuttavien aineiden kanssa, joiden puhdistuma on voimakkaasti riippuvainen CYP3A-entsyymistä ja joiden suurentuneet pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia vaikutuksia, kuten sydämen rytmihäiriöitä (amiodaroni, astemitsoli, bepridiili, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini) tai perifeerisiä verisuonikouristuksia tai iskemiaa (dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini (metyyliergometriini) tai lihassairauksia, rbdomyolyyysi mukaan lukien (lovastatiini, simvastatiini, atorvastatiini) tai pitkittynyttä tai lisääntynyttä sedaatiota tai hengityslamaa (ketiapiini, suun kautta annettava midatsolaami tai triatsolaami) tai hypotensiota tai sydämen rytmihäiriöitä (alfutsosiini ja sildenafili keuhkoverenpainetaudin hoitoon).

INCIVOn ei saa antaa samanaikaisesti luokan Ia tai III rytmihäiriölääkkeiden kanssa, laskimoon annettavaa lidokaiinia lukuun ottamatta.

INCIVOa on käytettävä varoen luokan Ic rytmihäiriölääkkeisiin kuuluvien propafenonin ja flekainidin kanssa kliinistä tilaa ja EKG:tä asianmukaisesti seuraten (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini

Rifampisiini pienentää telapreviirin AUC-arvoa plasmassa noin 92 %. INCIVOa ei sen vuoksi saa antaa samanaikaisesti rifampisiinin kanssa.

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

Rohdosvalmiste mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) samanaikainen käyttö saattaa pienentää plasman telapreviiripitoisuutta. Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei siksi saa yhdistää INCIVO-hoitoon.

Karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali

Yhteiskäyttö entsyymi-indusoiden kanssa saattaa aiheuttaa telapreviirialtistuksen vähenemistä, minkä seurauksena teho voi heiketä. Voimakkaat CYP3A-entsyymien indusoidit, kuten karbamatsopiini, fenytoiini ja fenobarbitaali, ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).

Heikot ja kohtalaiset CYP3A-entsyymien indusoidit

Heikkoja ja kohtalaisia CYP3A-entsyymien indusoidia pitää välttää etenkin potilailla, jotka eivät aiemmin ole vastanneet hoitoon (osittainen vaste (partial responders) tai ei ollenkaan vastetta (null-responders) pegyloidulle alfainterferonille/ribaviiriinille), ellei erityisiä annossuosituksia ole annettu (ks. taulukko 2).

Muut yhdistelmät

Taulukossa 2 annetaan annostussuosituksia INCIVOn yhteisvaikutusten perusteella. Nämä suositukset perustuvat joko yhteisvaikutustutkimuksiin (merkitty *) tai yhteisvaikutuksen odotettavissa olevan merkityksen perusteella ennakoituihin yhteisvaikutuksiin ja vakavien haittavaikutusten tai tehon häviämisen mahdollisuuteen. Useimmat lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäneet tutkimukset on toteutettu telapreviiriannoksilla 750 mg 8 tunnin välein. Kun huomioidaan, että annostuksessa 1125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vuorokausiannos on sama ja altistus telapreviirille on samankaltainen, yhteisvaikutukset ovat tällöin oletettavasti samankaltaisia.

Nuolen suunta (\uparrow = suurenee, \downarrow = pienenee, \leftrightarrow = ei muutosta) kunkin farmakokineettisen parametrin kohdalla perustuu keskimääräisen geometrisen suhteen 90 %:n luottamusväliin 80–125 %:n vaihteluvälin sisällä (\leftrightarrow), alapuolella (\downarrow) tai yläpuolella (\uparrow).

Taulukko 2. YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET SAMANAIKAISESSA KÄYTÖSSÄ MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA		
Lääkevalmisteet terapeuttisen alueen mukaan	Vaikutus INCIVOn pitoisuuteen tai samanaikaisesti käytetyn lääkevalmisteen pitoisuuteen sekä mahdollinen mekanismi	Kliininen kommentti
ANALGEETIT		
alfentaniili fentanyyli	↑ alfentaniili ↑ fentanyyli	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten (hengityslama mukaan lukien) tarkkaa seurantaa suositellaan, kun telapreviiriä käytetään samanaikaisesti alfentaniilin tai fentanyylin kanssa, suun kautta, bukkalisesti tai nenään annettavat ja ihon läpi tai limakalvon läpi annettavat fentanyylin depotvalmisteet mukaan lukien, etenkin hoidon alussa. Fentanyylin tai alfentaniilin annostusta tulee olla tarpeen muuttava. Huomattavimmat vaikutukset esiintyvät olottavasti fentanyylin suun kautta, nenään sekä bukkalisesti/kielen alle annettavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä.
SYDÄMEN RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
lidokaiini (laskimoon annettava)	↑ lidokaiini CYP3A:n estyminen	Varovaisuus on aiheellista ja kliinistä seurantaa suositellaan, kun lidokaiinia annetaan laskimoon akuutin kammioperäisen rytmihäiriön hoitoon.
digoksiini*	↑ digoksiini AUC 1,85 (1,70-2,0) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) vaikutus P-gp:n kuljetukseen suolessa	Aluksi on määrättävä pieni digoksiiniannos. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava ja digoksiiniannos on titrattava niiden perusteella halutun kliinisen vaikutuksen saamiseksi.
BAKTEERILÄÄKKEET		
klaritromysiini erytromysiini telitromysiini troleandomysiini	↑ telapreviiri ↑ bakteerilääkkeet CYP3A:n estyminen	Varovaisuus on aiheellista ja kliinistä seurantaa suositellaan samanaikaisen käytön yhteydessä INCIVOn kanssa. Klaritromysiinin ja erytromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu pidentyneitä QT-aikoja ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes). Telitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.4).
ANTIKOAGULANTIT		
varfariini	↑ tai ↓ varfariini aineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien modulaatio	INR-arvoa (international normalised ratio) suositellaan seuraamaan, kun varfariinia käytetään samanaikaisesti telapreviirin kanssa.
dabigatraani	↑ dabigatraani ↔ telapreviiri vaikutus P-gp:n kuljetukseen suolessa	Varovaisuus on aiheellista, laboratoriotulosten ja kliinistä seurantaa suositellaan.

EPILEPSIALÄÄKKEET		
karbamatsepiini*	↓ telapreviiri AUC 0,68 (0,58–0,79) C _{max} 0,79 (0,70–0,90) C _{min} 0,53 (0,44–0,65) ↔ karbamatsepiini AUC 1,10 (0,99–1,23) C _{max} 1,09 (0,98–1,21) C _{min} 1,10 (0,97–1,24) karbamatsepiinin aiheuttama CYP3A:n induktio ja telapreviirin aiheuttama CYP3A:n estyminen	Karbamatsepiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
fenytoiini*	↓ telapreviiri AUC 0,53 (0,47–0,60) C _{max} 0,68 (0,60–0,77) C _{min} 0,32 (0,25–0,42) ↑ fenytoiini AUC 1,31 (1,15–1,49) C _{max} 1,27 (1,09–1,47) C _{min} 1,36 (1,21–1,53) fenytoiinin aiheuttama CYP3A:n induktio ja telapreviirin aiheuttama CYP3A:n estyminen	Fenytoiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
fenobarbitaali	↓ telapreviiri ↑ tai ↓ fenobarbitaali fenobarbitaalin aiheuttama CYP3A:n induktio ja telapreviirin aiheuttama CYP3A:n estyminen	Fenobarbitaalin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
MASENNUSLÄÄKKEET		
essitalopraami*	↔ telapreviiri ↓ essitalopraami AUC 0,65 (0,60–0,70) C _{max} 0,70 (0,65–0,76) C _{min} 0,58 (0,52–0,64) mekanismia ei tunneta	Kliinistä merkitystä ei tiedetä. Annosta saattaa olla tarpeen suurentaa, kun essitalopraamia käytetään yhdistelmänä telapreviirin kanssa.
tratsodoni	↑ tratsodoni CYP3A:n estyminen	Samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, huimausta, hypotensiota ja pyörtymisiä. Jos tratsodonia käytetään telapreviirin kanssa, yhdistelmää on käytettävä varoen ja pienempää tratsodoniannosta on harkittava.
DIABETESLÄÄKKEET		
metformiini	↑ metformiini MATE1:n ja MATE2-K:n estyminen	Metformiinin tehon ja turvallisuuden tarkkaa seuranta suositellaan INCIVO-hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, jos potilas käyttää metformiinia. Metformiiniannosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
ANTIEMEETIT		
domperidoni	↑ domperidoni CYP3A:n estyminen	Domperidonin ja INCIVOn samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

SIENILÄÄKKEET		
ketokonatsoli* itrakonatsoli posakonatsoli vorikonatsoli	<p>↑ ketokonatsoli (200 mg) AUC 2,25 (1,93–2,61) C_{max} 1,75 (1,51–2,03)</p> <p>↑ ketokonatsoli (400 mg) AUC 1,46 (1,35–1,58) C_{max} 1,23 (1,14–1,33)</p> <p>↑ telapreviiri (yhdessä 400 mg:n ketokonatsoliannoksen kanssa) AUC 1,62 (1,45–1,81) C_{max} 1,24 (1,10–1,41)</p> <p>↑ itrakonatsoli ↑ posakonatsoli ↑ tai ↓ vorikonatsoli</p> <p>CYP3A:n estyminen. Koska vorikonatsolin metaboliaan osallistuu useita entsyymejä, yhteisvaikutuksia telapreviirin kanssa on vaikea ennakoita.</p>	<p>Kun näitä valmisteita joudutaan käyttämään samanaikaisesti, suuria itrakonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) tai ketokonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella. Itrakonatsolin, posakonatsolin ja vorikonatsolin käytössä suositellaan varovaisuutta ja kliinistä seuranta.</p> <p>Vorikonatsolin ja posakonatsolin käytön yhteydessä on raportoitu pidentyneitä QT-aikoja ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes). Ketokonatsolin käytön yhteydessä on raportoitu QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.4).</p> <p>Telapreviiriä käyttäville potilaille ei saa antaa vorikonatsolia, ellei sen käyttö ole perusteltua hyöty/riskiarvion perusteella.</p>
KIHTILÄÄKKEET		
kolkisiini	<p>↑ kolkisiini CYP3A:n estyminen.</p>	<p>Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei saa antaa kolkisiinia samanaikaisesti INCIVOn kanssa kolkisiinin toksisuusriskin vuoksi. Jos potilaan munuaisten ja maksan toiminta on normaalia, kolkisiinihoito suositellaan keskeyttämään tai kolkisiinia annetaan vain lyhyt kuuri käyttäen pieniä annoksia.</p>
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
rifabutiini	<p>↓ telapreviiri ↑ rifabutiini rifabutiinin aiheuttama CYP3A:n induktio, telapreviirin aiheuttama CYP3A:n estyminen</p>	<p>Telapreviirin teho saattaa heikentyä pienentyneen pitoisuuden vuoksi. Rifabutiinin ja telapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
rifampisiini*	<p>↓ telapreviiri AUC 0,08 (0,07–0,11) C_{max} 0,14 (0,11–0,18) ↑ rifampisiini rifampisiinin aiheuttama CYP3A:n induktio, telapreviirin aiheuttama CYP3A:n estyminen</p>	<p>Rifampisiinin ja telapreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.</p>
PSYKOOSILÄÄKKEET		
ketiapiini	<p>Telapreviirin aiheuttaman CYP3A:n estymisen vuoksi ketiapiinipitoisuudet oletettavasti suurenevät.</p>	<p>INCIVOn ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet plasman ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman.</p>

BENTSODIATSEPIINIT		
alpratsolaami*	↑ alpratsolaami AUC 1,35 (1,23–1,49) C _{max} 0,97 (0,92–1,03)	Kliinistä merkitystä ei tiedetä.
parenteraalisesti annettu midatsolaami*	↑ midatsolaami (laskimoon annettava) AUC 3,40 (3,04–3,79) C _{max} 1,02 (0,80–1,31)	Samanaikainen käyttö on toteutettava tiloissa, joissa potilaan kliininen seuranta ja asianmukainen lääkärinhoito voidaan varmistaa hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation ilmaantua.
suun kautta otettava midatsolaami*	↑ midatsolaami (suun kautta) AUC 8,96 (7,75–10,35) C _{max} 2,86 (2,52–3,25)	Parenteraalisesti annettavan midatsolaamiannoksen pienentämistä on harkittava etenkin, jos sitä annetaan enemmän kuin kerta-annos.
suun kautta otettava triatsolaami	↑ triatsolaami CYP3A:n estyminen	Suun kautta otettavan midatsolaamin tai triatsolaamin samanaikainen käyttö telapreviirin kanssa on vasta-aiheista.
tsolpideemi (bentsodiatsepiineihin kuulumaton sedatiivinen lääkeaine)*	↓ tsolpideemi AUC 0,53 (0,45–0,64) C _{max} 0,58 (0,52–0,66) mekanismia ei tunneta	Kliinistä merkitystä ei tunneta. Tsolpideemiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa tehon säilyttämiseksi.
KALSIUMKANAVAN SALPAAJAT		
amlodipiini*	↑ amlodipiini AUC 2,79 (2,58–3,01) C _{max} 1,27 (1,21–1,33) CYP3A:n estyminen	Hoidossa on oltava varovainen ja amlodipiiniannoksen pienentämistä on harkittava. Kliinistä seuranta suositellaan.
diltiatseemi felodipiini nikardipiini nifedipiini nisoldipiini verapamiili	↑ kalsiumkanavan salpaajat CYP3A:n estyminen ja/tai vaikutus P-gp:n kuljetukseen suositellaan	Hoidossa on oltava varovainen ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan.
CCR5:N ESTÄJÄT		
maraviroki*	↑ maraviroki AUC ₀₋₂₄ 1,49 (7,94–11,34) C _{max} 0,81 (5,92–10,32) C ₂₋₁₀ 10,17 (8,73–11,85) Maravirokin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti vaikuta telapreviiripitoisuuksiin (aiempien tietojen ja telapreviirin eliminaatioreitin perusteella).	Käytettäessä 150 mg maravirokia kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä telapreviirin kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		
systeminen desmetasoni	↓ telapreviiri CYP3A:n induktio	Samanaikainen käyttö saattaa johtaa telapreviirin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen. Tätä yhdistelmää on siksi käytettävä varoen ja muita hoitovaihtoehtoja on harkittava.
inhaloitava/nasaalinen flutikasoni budesonidi	↑ flutikasoni ↑ budesonidi CYP3A:n estyminen	Flutikasonin tai budesonidin ja telapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusriskiä suurempi.

ENDOTELIINIRESEPTORIN SALPAAJAT		
bosentaani	↑ bosentaani ↓ telapreviiri bosentaanin aiheuttama CYP3A:n induktio, telapreviirin aiheuttama CYP3A:n ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP) estyminen	Hoidossa on oltava varovainen ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan.
HI-VIRUSLÄÄKKEET: HIV-PROTEAASIN ESTÄJÄT		
atatsanaviiri/ritonaviiri*	↓ telapreviiri AUC 0,80 (0,76–0,85) C _{max} 0,79 (0,74–0,84) C _{min} 0,85 (0,75–0,98) ↑ atatsanaviiri AUC 1,17 (0,97–1,43) C _{max} 0,85 (0,73–0,98) C _{min} 1,85 (1,40–2,44) telapreviirin aiheuttama CYP3A:n estyminen	Hyperbilirubinemia on tämän yhdistelmän käytössä yleistä. Hyperbilirubinemiaa suositellaan seuraamaan kliinisesti ja laboratoriodiagnostisesti (ks. kohta 4.4 ja 4.8).
darunaviiri/ritonaviiri*	↓ telapreviiri AUC 0,65 (0,61–0,69) C _{max} 0,64 (0,61–0,67) C _{min} 0,68 (0,63–0,74) ↓ darunaviiri AUC 0,60 (0,57–0,63) C _{max} 0,60 (0,56–0,64) C _{min} 0,58 (0,52–0,63) mekanismia ei tunneta	Darunaviirin/ritonaviiriin ja telapreviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
fosamprenaviiri/ritonaviiri*	↓ telapreviiri AUC 0,68 (0,63–0,72) C _{max} 0,67 (0,63–0,71) C _{min} 0,70 (0,64–0,77) ↓ arsiprenaviiri AUC 0,53 (0,49–0,58) C _{max} 0,65 (0,59–0,70) C _{min} 0,44 (0,40–0,50) mekanismia ei tunneta	Fosamprenaviiriin/ritonaviiriin ja telapreviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
lopinaviiri/ritonaviiri*	↓ telapreviiri AUC 0,46 (0,41–0,52) C _{max} 0,47 (0,41–0,52) C _{min} 0,48 (0,40–0,56) ↔ lopinaviiri AUC 1,06 (0,96–1,17) C _{max} 0,96 (0,87–1,05) C _{min} 1,14 (0,96–1,36) mekanismia ei tunneta	Lopinaviiriin/ritonaviiriin ja telapreviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

HI-VIRUSLÄÄKKEET: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYMIN ESTÄJÄT		
efavirensi*	↓ telapreviiri 1125 mg 8 tunnin välein (verrattuna annokseen 750 mg 8 tunnin välein) AUC 0,82 (0,73–0,92) C _{max} 0,86 (0,76–0,97) C _{min} 0,75 (0,66–0,86) ↓ efavirensi (+ 1125 mg telapreviiria 8 tunnin välein) AUC 0,82 (0,74–0,90) C _{max} 0,76 (0,68–0,85) C _{min} 0,90 (0,81–1,01) efavirensin aiheuttama CYP3A:n induktio	Samanaikaisessa käytössä on käytettävä telapreviiriannosta 1125 mg 8 tunnin välein (ks. kohta 4.4).
tenofoviiridisoproksiilifumaraatti*	↔ telapreviiri AUC 1,00 (0,94–1,07) C _{max} 1,01 (0,96–1,05) C _{min} 1,03 (0,93–1,14) ↑ tenofoviiri AUC 1,30 (1,22–1,39) C _{max} 1,30 (1,16–1,45) C _{min} 1,41 (1,29–1,54) vaikutus P-gp:n kuljetukseen suolessa	Tehostettu kliininen ja laboratorioseuranta on aiheellista (ks. kohta 4.4).
abakaviiri tsidovudiini	Ei tutkittu.	Telapreviirin vaikutusta UDP-glukuronyylitransferaaseihin ei voida sulkea pois ja se saattaa vaikuttaa plasman abakaviiri- ja tsidovudiinipitoisuuksiin.
etraviriini*	↓ telapreviiri 750 mg kerran 8 tunnin välein AUC 0,84 (0,71–0,98) C _{max} 0,90 (0,79–1,02) C _{min} 0,75 (0,61–0,92) ↔ etraviriini (+ 750 mg telapreviiria kerran 8 tunnin välein) AUC 0,94 (0,85–1,04) C _{max} 0,93 (0,84–1,03) C _{min} 0,97 (0,86–1,10)	Annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä.
rilpiviriini*	↓ telapreviiri 750 mg kerran 8 tunnin välein AUC 0,95 (0,76–1,18) C _{max} 0,97 (0,79–1,21) C _{min} 0,89 (0,67–1,18) ↑ rilpiviriini (+ 750 mg telapreviiria kerran 8 tunnin välein) AUC 1,78 (1,44–2,20) C _{max} 1,49 (1,20–1,84) C _{min} 1,93 (1,55–2,41)	Annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä.
INTEGRAASIN ESTÄJÄT		
raltegraviiri*	↔ telapreviiri AUC 1,07 (1,00–1,15) C _{max} 1,07 (0,98–1,16) C _{min} 1,14 (1,04–1,26) ↑ raltegraviiri AUC 1,31 (1,03–1,67) C _{max} 1,26 (0,97–1,62) C _{min} 1,78 (1,26–2,53)	Annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä.

HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
atorvastatiini*	↑ atorvastatiini AUC 7,88 (6,82–9,07) C _{max} 10,6 (8,74–12,85) telapreviirista aiheutuva CYP3A:n ja OATP:ien estyminen	Atorvastatiinin ja telapreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
fluvastatiini pitavastatiini pravastatiini rosuvastatiini	↑ statiini telapreviirista aiheutuva CYP3A:n ja OATP:ien estyminen	Hoidossa on oltava varovainen ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan. Ks. kohdasta 4.3 HMG-CoA-reduktaasin estäjät, joiden käyttö samanaikaisesti INCIVOn kanssa on vasta-aiheista.
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET/ESTROGEENI		
etinyyliestradioli* noretisteroni*	↓ etinyyliestradioli AUC 0,72 (0,69–0,75) C _{max} 0,74 (0,68–0,80) C _{min} 0,67 (0,63–0,71) ↔ noretisteroni AUC 0,89 (0,86–0,93) C _{max} 0,85 (0,81–0,89) C _{min} 0,94 (0,87–1,00) mekanismia ei tunneta	Muuta kuin hormonaalista ehkäisy menetelmää on käytettävä lisäksi, jos hormonaalisia ehkäisy menetelmiä käytetään samanaikaisesti telapreviirin kanssa. Estrogeenia hormonikorvaushoitona käyttäviä potilaita on seurattava kliinisesti estrogeenivajeen oireiden havaitsemiseksi. Ks. kohdat 4.4 ja 4.6.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET		
siklosporiini* takrolimuusi* sirolimuusi	↑ siklosporiini AUC 4,64 (3,90–5,51) C _{max} 1,32 (1,08–1,60) ↑ takrolimuusi AUC 70,3 (52,9–93,4) C _{max} 9,35 (6,73–13,0) ↑ sirolimuusi ↑ telapreviiri **laskettu pienennetyn annoksen yhteydessä saattujen tietojen perusteella CYP3A:n estyminen, kuljetusproteiinien estyminen	Immunosuppressiivisen lääkkeen annosta on tarpeen pienentää huomattavasti ja antoväliä mahdollisesti pidentää. Immunosuppressiivisen lääkkeen pitoisuutta veressä, munuaisten toimintaa ja immunosuppressiivisiin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava tarkoin samanaikaisessa käytössä telapreviirin kanssa. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.4).
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
salmeteroli	↑ salmeteroli CYP3A:n estyminen	Salmeterolin ja telapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa suurentaa salmeteroliin liittyvien sydämen ja verisuoniston haittavaikutusten riskiä, joita ovat mm. QT-ajan piteneminen, sydämentykytys ja sinustakyardia (ks. kohta 4.4).
INSULIININ ERITYSTÄ STIMULOIVAT LÄÄKKEET		
repaglinidi	↑ repaglinidi telapreviirista aiheutuva OATP:ien estyminen	Hoidossa on oltava varovainen ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan.

HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
metadoni*	↓ R-metadoni AUC 0,71 (0,66–0,76) C _{max} 0,71 (0,66–0,76) C _{min} 0,69 (0,64–0,75) Ei vaikutusta sitoutumattoman R-metadonin pitoisuuksiin. Metadonin syrjäytyminen plasman proteiineista.	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun samanaikaista telapreviirihoitoa aloitetaan. Kliinistä seurantaakin suositellaan, koska joidenkin potilaiden metadoniannosta saattaa olla tarpeen säätää ylläpito-hoidon aikana. Metadonin käytön yhteydessä on raportoitu pidentyneitä QT-aikoja ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) (ks. kohta 4.4). EKG:tä on seurattava lähtötilanteessa ja määrävällein telapreviirihoitoa aikana.
buprenorfiini*	↔ buprenorfiini AUC 0,96 (0,84–1,10) C _{max} 0,80 (0,69–0,93) C _{min} 1,06 (0,87–1,30)	Buprenorfiiniannosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisen telapreviirihoitoa yhteydessä.
PDE5-ESTÄJÄT		
sildenafilii tadalafilii vardenafiili	↑ PDE-5-estäjät CYP3A:n estyminen	Sildenafiliin tai vardenafiinin ja telapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella. Tadalafilia voidaan käyttää varoen erektiohäiriöiden hoitoon kerta-annoksella, joka on enintään 10 mg 72 tunnin aikana, jolloin tadalafiliin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava tehokkaasti. Sildenafiliin tai tadalafilin ja telapreviirin samanaikainen käyttö keuhkoverenpainetaudin hoitoon on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
esomepratsoli*	↔ telapreviini AUC 0,98 (0,91–1,05) C _{max} 0,95 (0,86–1,06)	Protonipumpun estäjiä voidaan käyttää ilman annosmuutoksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja INCIVOn käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ihmisellä (ks. kohta 5.3). INCIVOn käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Ehkäisy miehille ja naisille

Koska INCIVO on käytettävä yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, näitä lääkevalmisteita koskevat vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset koskevat myös yhdistelmähoitoa.

Koska valmistetta käytetään yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, hedelmällisessä iässä olevan naispotilaan ja hänen mieskumppaninsa sekä miespotilaan ja hänen naiskumppaninsa on käytettävä kahta tehokasta ehkäisymenetelmää INCIVO-hoidon aikana. INCIVO-hoidon päättymisen jälkeen on noudatettava ribaviriinin valmisteyhteenvedossa sekä seuraavassa annettuja suosituksia raskauden ehkäisystä.

Hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttöä saattaa olla mahdollista jatkaa, mutta ne eivät välttämättä ole luotettavia INCIVO-hoidon aikana ja kahteen kuukauteen INCIVO-hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5). Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on siksi käytettävä tänä aikana kahta tehokasta muuta kuin hormonaalista ehkäisymenetelmää. Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä voidaan käyttää jälleen kahden kuukauden kuluttua INCIVO-hoidon päättymisen

jälkeen toisena kahdesta vaadittavasta tehokkaasta ehkäisy menetelmästä. Ks. lisätietoja ribaviriinin ja pegyloidun alfainterferonin valmisteyhteenvedoista.

Imetys

Telapreviiri ja sen päämetaboliitti erittyvät rotan maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö telapreviiri ihmisen rintamaitoon. Koska imetettävillä lapsilla saattaa esiintyä haittavaikutuksia ja koska valmistetta käytetään yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, imetys on lopetettava ennen hoidon aloittamista. Ks. myös ribaviriinin valmisteyhteenvedoista.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä kokeissa INCIVO ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

INCIVOn vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Joillakin INCIVO-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu pyörtyä ja retinopatiaa, mikä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Ks. lisätietoja myös pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin valmisteyhteenvedoista.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Vaiheen 2 ja 3 kliinisten tutkimusten (sekä kontrolloitujen että kontrolloimattomien tutkimusten) tietojen perusteella INCIVOn yleinen turvallisuusprofiili käsittää 3 441 INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneen tutkimuspotilaan tiedot sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeisen spontaaniraportoinnin tiedot.

INCIVOa on käytettävä yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Ks. näihin valmisteisiin liittyvät haittavaikutukset kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Vaikeusasteeltaan vähintään keskivaikeiden (asteen ≥ 2) haittavaikutusten esiintyvyys oli INCIVO-hoitoa saaneessa ryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

INCIVO/lumelääkehoitovaiheessa INCIVO-ryhmässä yleisimmin (esiintyvyys $\geq 5,0\%$) raportoidut vaikeusasteeltaan vähintään asteen 2 haittavaikutukset olivat anemia, ihottuma, kutina, pahoinvointi ja ripuli.

INCIVO/lumelääkehoitovaiheessa INCIVO-ryhmässä yleisimmin (esiintyvyys $\geq 1,0\%$) raportoidut vähintään asteen 1 haittavaikutukset olivat anemia, ihottuma, trombosytopenia, lymfopenia, kutina ja pahoinvointi.

Haittavaikutustaulukko

INCIVO-hoitoon liittyneet haittavaikutukset esitetään taulukossa 3.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Kliinisissä tutkimuksissa^a ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen INCIVO-hoidon yhteydessä (yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa käytettynä) esiintyneet haittavaikutukset HCV-infektiopotilailla

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus INCIVOn, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoito
Infektiot	yleinen	suun kandidiaasi
Veri ja imukudos	hyvin yleinen	anemia
	yleinen	trombosytopenia ^b , lymfopenia ^b
Umpieritys	yleinen	hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	hyperurikemia ^b , hypokalemia ^b
	melko harvinainen	kihti
Hermosto	yleinen	makuuain häiriöt, synkopee
Silmät	melko harvinainen	retinopatia
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	pahoinvointi, ripuli, oksentelu, peräpukamat, proktalgia
	yleinen	peräaukon kutina, peräsuolen verenvuoto, anaalifisteli
	melko harvinainen	proktiitti, haimatulehdus
Maksa ja sappi	yleinen	hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	hyvin yleinen	kutina, ihottuma
	yleinen	ekseema, kasvojen turpoaminen, eksfoliativinen ihottuma
	melko harvinainen	Iho- ja systeemioireinen lääkereaktio (DKESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), urtikaria
	harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus ^b , prerenaalinen atsotemia, johon saattaa liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	perifeerinen edeema, epänormaali makuuain

^a lumekontrolloidut vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimukset (yhdistetyt tiedot) käsittävät 1346 HCV-infektiopotilaan tiedot

^b ilmaantuvuus perustuu haittavaikutusraportointilukuihin (ks. lisäksi *Laboratoriokokeet* jäljempänä)

Lisäksi toteutetun tutkimuksen (tutkimus C211) analyysissä INCIVO-yhdistelmähoitoon 1125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin INCIVO-yhdistelmähoitoon 750 mg 8 tunnin välein turvallisuusprofiili. Uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä ei todettu.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneilla HCV-infektiopotilailla havaittiin lumelääkekontrolloitujen vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella tiettyjä vaikeusasteeltaan vähintään keskivaikeita (asteen ≥ 2) laboratorioarvojen poikkeavuuksia, jotka olivat pahentuneet hoidon aloittamisen jälkeen ja jotka katsottiin haittavaikutuksiksi. Nämä haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 4. Tietty laboratoriarvojen poikkeavuudet (DAIDS^a-aste ≥ 2), jotka kuvastavat tilan pahenemista lähtötilanteeseen verrattuna ja joiden katsotaan lumekontrolloitujen vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella olevan INCIVO-yhdistelmähoitoa saavilla HCV-infektiopotilalla esiintyviä haittavaikutuksia				
		Aste 2	Aste 3	Aste 4
Suureneminen^b				
	virtsa-happo	17,9 % (10,-12,0 mg/dl)	4,6 % (12,1-15,0 mg/dl)	1,1 % ($> 15,0$ mg/dl)
	bilirubiini	13,6 % (1,6-2,5 x viite- arvojen yläraja ULN)	3,6 % (2,6-5,0 x viite- arvojen yläraja ULN)	0,3 % ($> 5,0$ x viite- arvojen yläraja ULN)
	kokonais- kolesteroli	15,4 % (6,20- 7,77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2,0 % ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	LDL-lipoproteiini	6,9 % (4,13- 4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5 % ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	kreatiniini	0,9 % (1,4-1,8 x viite- arvojen yläraja ULN)	0,2 % (1,9-3,1 x viite- arvojen yläraja ULN)	0 % ($> 3,4$ x viite- arvojen yläraja ULN)
Pieneneminen^b				
	hemoglobiini	27,0 % (9,0-9,9 g/dl tai pienempi tai 3,5-4,4 g/dl)	51,1 % (7,0-8,9 g/dl tai pienempi tai $\geq 4,5$ g/dl)	1,1 % ($< 7,0$ g/dl)
	trombosyytti- määrä	24,4 % (50 000-99 999/mm ³)	2,8 % (25 000- 49 999/mm ³)	0,2 % ($< 25 000$ /mm ³)
	absoluuttinen lymfosyyttimäärä	13,1 % (500-599/mm ³)	11,8 % (350-499/mm ³)	4,8 % (< 350 /mm ³)
	kalium	1,6 % (2,5-2,9 mEq/l)	0 % (2,0-2,4 mEq/l)	0 % ($< 2,0$ mEq/l)

NA = ei oleellinen

^a Yhdistetyissä laboratoriotietueissa käytettiin The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events (DAIDS, version 1.0, December 2004) -asteikkoa.

^b Ilmaantuvuudet laskettiin kunkin parametrin osalta tutkimuspotilaiden lukumäärän mukaan.

Useimmat laboratoriarvot palautuivat sille tasolle, joka havaittiin viikon 24 kohdalla pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin käytön yhteydessä trombosyyttimäärää lukuun ottamatta, joka pysyi viikkoon 48 saakka pienempänä kuin pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin käytön yhteydessä havaittiin (ks. kohta 4.4).

Seerumin virtsa-happopitoisuus oli hyvin yleisesti suurentunut, kun INCIVOa käytettiin yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Virtsa-happopitoisuudet tyypillisesti pienenevät INCIVO-hoidon lopettamisen jälkeisten 8 viikon ajan ja ovat verrattavissa pitoisuuksiin potilailla, jotka saivat yksistään pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia.

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma

INCIVO-yhdistelmähoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia, mahdollisesti hengenvaarallisia ja kuolemaan johtavia ihoreaktioita, joita olivat mm. systeemioireiset lääke-reaktiot (DRESS), Stevens–

Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4). Vaiheen 2 ja 3 lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ihottuman kokonaisesiintyvyys ja vaikeusaste lisääntyivät, kun INCIVOa käytettiin yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Ihottumaa (kaikkia vaikeusasteita) raportoitiin INCIVO-hoidon aikana 55 %:lla potilaista, jotka saivat INCIVO-yhdistelmähoitoa, ja 33 %:lla pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista.

Yli 90 % ihottumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. INCIVO-yhdistelmähoidon aikana raportoitu ihottuma arvioitiin tyyppillisesti kutisevaksi, ekseemaattiseksi ihottumaksi ja käsitti alle 30 % kehon pinta-alasta. Puolet ihottumista ilmaantui neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, mutta ihottumaa voi ilmaantua milloin tahansa INCIVO-yhdistelmähoidon aikana. Lieviä ja keskivaikeaa ihottumaa eivät vaadi INCIVO-hoidon lopettamista.

Ks. kohdasta 4.4 suositukset ihottuman seurantaan sekä INCIVO-, ribaviriini- ja pegyloidun alfainterferonihoidon lopettamiseen. Jos potilaalle ilmaantuu lievää tai keskivaikeaa ihottumaa, sen etenemiseen viittaavia oireita on seurattava, mutta ihottuman eteneminen ei ollut yleistä (alle 10 %). Useimmille potilaille annettiin kliinisissä tutkimuksissa antihistamiineja ja paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja. Ihottuma lieveni INCIVO-hoidon päätyttyä tai sen lopettamisen jälkeen, mutta ihottuman paraneminen saattaa kestää useita viikkoja.

Anemia

Anemiaa (kaikkia vaikeusasteita) raportoitiin vaiheen 2 ja 3 lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 32,1 %:lla INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 14,8 %:lla pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista. Ribaviriiniannosta pienennettiin anemian hoitamiseksi.

Ribaviriiniannosta oli pienennettävä anemian hoitamiseksi 21,6 %:lla INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneista verrattuna 9,4 %:iin yksistään pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista. Veren punasolutuotantoa stimuloivien lääkkeiden käyttö ei ollut yleensä sallittua, joten sitä annettiin vain 1 %:lle tutkimuspotilaista vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa. Verensiirtoja raportoitiin lumelääkekontrolloitujen vaiheen 2 ja 3 tutkimusten INCIVO-/lumelääkehoitovaiheessa 2,5 %:lla INCIVO-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 0,7 %:lla pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia yksinään saaneista potilaista. Verensiirtoja saivat tutkimusaikana 4,6 % INCIVO-yhdistelmähoitoa ja 1,6 % pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia yksinään saaneista potilaista.

Lumelääkekontrolloiduissa vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa 1,9 % potilaista lopetti pelkästään INCIVO-hoidon anemian vuoksi ja 2,9 % potilaista keskeytti INCIVO-yhdistelmähoidon anemian vuoksi verrattuna 0,5 %:iin pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Anorektaalialueen oireet ja löydökset

Suurin osa näistä haittavaikutuksista (esim. peräpukamat, epämiellyttävä tunne anorektaalialueella, peräaukon kutina ja peräsuolen kirvely) olivat kliinisissä tutkimuksissa lieviä tai keskivaikeita, hyvin pieni osa johti hoidon lopettamiseen, ja ne hävisivät INCIVO-hoidon päättymisen jälkeen.

Samanaikaista HIV-1-infektiota sairastavat potilaat

INCIVO-hoidon kokonaisturvallisuusprofiili HCV/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavilla potilailla (jotka joko eivät saaneet tai saivat antiretroviraalista hoitoa) oli samankaltainen kuin turvallisuusprofiili pelkästään HCV-infektiota sairastavilla potilailla, lukuun ottamatta ritsanaviiria/ritonaviiria saaneita potilaita, joilla esiintyi yleisesti epäsuoran bilirubiinipitoisuuden tilapäistä (myös asteen 3–4) suurenemista viikkoon 2 saakka, joka palautui lähelle lähtötilannetta viikkoon 12 mennessä (ks. kohta 4.4).

Maksansiirtopotilaat, jolla ei ole kirroosia

INCIVOn kokonaisturvallisuusprofiili aiemmin hoitamattomilla ja aiempaa hoitoa saaneilla HCV-1-infektiopotilailla, jotka olivat saaneet maksansiirron ja käyttivät immunosuppressiivisena lääkehoitona takrolimuusia tai siklosporiini A:ta vakioannoksina, oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin INCIVOn turvallisuusprofiili potilailla, jotka eivät olleet saaneet maksansiirtoa. Anemiaa raportoitiin kuitenkin yleisemmin (vaiheiden 2–3 yhdistetyissä turvallisuustiedoissa 55,4 % versus 32,1 %) INCIVO-hoitajakson aikana. Jotta anemia voitiin pitää hallinnassa, INCIVO-hoidon

aloittamisen yhteydessä käytettiin pienempää ribaviriinin aloitusannosta (600 mg/vrk). Ribaviriiniannosta pienennettiin koko hoitojakson aikana edelleen 36,5 %:lla potilaista, erytropoiesia stimuloivaa lääkehoitoa sai 41,9 % potilaista ja verensiirtoja sai 21,6 % potilaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5, Immunosuppressiiviset lääkeaineet).

Pediatriset potilaat

INCIVOn turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettu INCIVO-annos on 1875 mg 8 tunnin välein 4 päivän ajan. Seuraavia yleisesti esiintyneitä haittavaikutuksia raportoitiin tässä tutkimuksessa useammin 1875 mg 8 tunnin välein saaneilla verrattuna 750 mg 8 tunnin välein saaneisiin: pahoinvointi, päänsärky, ripuli, ruokahalun väheneminen, mahatauti häiriöt ja oksentelu.

INCIVO-yliannoksen hoitoon ei ole erityistä vastalääkettä. INCIVO-yliannoksen hoito käsittää yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet, kuten vitamiinien ja mineraalien seurannan ja potilaan kliinisen tilan tarkkailun. Imeytymätön vaikuttava aine voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä oksennuttamalla tai mahahuuhtelun avulla. Mahahuuhtelun saa tehdä vain, jos lääkeaineen nauttimisesta on kulunut korkeintaan tunti. Imeytymättömän vaikuttavan aineen poistumista elimistöstä voidaan auttaa myös antamalla lääkehiiltä.

Ei tiedetä, poistuuko telapreviiri elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suoravaikutteiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AE11.

Vaikutusmekanismi

Telapreviiri estää HCV NS3•4A -seriini-proteaasia, joka on välttämätön viruksen replikaation kannalta.

In vitro -tutkimukset

Telapreviirin aktiivisuus hepatiitti-C-virusta vastaan

Hepatiitti-C-viruksen (HCV) alatyypin 1b replikaatiomäärityksessä telapreviirin IC₅₀-arvo villityypin hepatiitti-C-virusta vastaan oli 0,354 µM, mikä on vastaava kuin alatyypin 1a infektiivisen viruksen määrityksessä todettu IC₅₀-arvo 0,28 µM.

Resistenssi

Hoidonaikaista HCV-varianttiin liittyvää virologista epäonnistumista tai relapsia arvioitiin replikonimäärityksessä kohdennetun mutageneesin avulla. Varianttien V36A/M, T54A/S, R155K/T ja A156S resistenssi telapreviirille oli vähäisempää *in vitro* (telapreviirin IC₅₀-arvo suureni 3-25-kertaisesti) ja varianttien A156V/T ja V36M+R155K resistenssi telapreviirille oli suurempaa *in vitro* (telapreviirin IC₅₀-arvo suureni > 25-kertaisesti). Potilailta peräisin olevista sekvensseistä saatujen replikonivarianttien tulokset olivat samankaltaiset.

Telapreviiriresistenttien varianttien replikaatiokapasiteetti *in vitro* oli vähäisempi kuin villityypin viruksella.

Ristiresistenssi

Telapreviiriresistenttien varianttien ristiresistenssiä edustaville proteaasin estäjille tutkittiin HCV-replikonijärjestelmällä. Replikoneissa, joiden positioissa 155 tai 156 tapahtui kertasubstituutio, ja kaksoisvarianteissa, joiden tähteissä 36 ja 155 tapahtui substituutio, esiintyi ristiresistenssiä kaikille tutkituille herkkyydeltään erilaisille proteaasin estäjille. Kaikki tutkitut telapreviiriresistentit variantit pysyivät täysin herkinä alfainterferonille, ribaviriinille ja replikonijärjestelmän edustaville HCV-nukleosidi- ja -nonnukleosidipolymeraasin estäjille. Tutkimuspotilaiden hoidosta uudelleen ei ole kliinistä tietoa, jos HCV NS3-4A -proteaasin estäjiin perustuva hoito esim. telapreviirilla on epäonnistunut, eikä myöskään toistetuista telapreviirihoitojaksoista ole kliinistä tietoa.

Kliiniset virologiset tutkimukset

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä telapreviiritutkimuksissa, joissa potilaat eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa tai potilaan aiempi hoito oli epäonnistunut, pääasiassa telapreviiriresistenttien varianttien esiintyminen lähtötilanteessa (ennen hoitoa) oli harvinaista (V36M, T54A ja R155K <1 % ja T54S 2,7 %). Telapreviiriresistenssi pääasiassa lähtötilanteessa ei sulje pois telapreviirilla, pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla annetun hoidon onnistumista. Lähtötilanteessa esiintyvien telapreviiriresistenttien varianttien vaikutukset ovat todennäköisesti suurimpia potilailla, joilla vaste interferonille on huono, kuten potilailla, joilla ei aiemmin ole saatu vastetta (null responders).

Vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 215 potilaalla 1162 T12/PR-hoitoa saaneesta potilaasta esiintyi hoidon aikana virologinen epäonnistuminen (n = 125) tai relapsi (n = 90). Näiden 215 potilaan HCV:n populaatiosekvensointianalyysin perusteella telapreviiriresistentin HCV-variantin ilmaantuminen havaittiin 105 (84 %) virologisen epäonnistumisen ja 55 (61 %) relapsin yhteydessä ja villityypin virus havaittiin 15 (12 %) virologisen epäonnistumisen ja 24 (27 %) relapsin yhteydessä. 16 (7 %) tutkimuspotilaan HCV-sequensointitietoja ei ole saatavissa. Telapreviiriresistenttien varianttien sekvenssianalysissä todettiin substituutio NS3-4A-proteaasialueen neljässä positiossa, mikä on yhdenmukainen löydös telapreviirin vaikutusmekanismin kanssa (V36A/M, T54A/S, R155K/T ja A156S/T/V). Erityyppisten varianttien ilmaantumisessa ei todettu eroa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa C211 telapreviiria 1125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ja telapreviiria 750 mg 8 tunnin välein saaneiden potilaiden välillä. Kummassakin hoitoryhmässä niiden potilaiden osuus, joilla oli hoidon epäonnistumisajankohtana telapreviirille resistenttejä varianteja, oli samankaltainen. Telapreviirihoiton aikana tapahtunut virologinen epäonnistuminen liittyi pääasiassa korkeamman tason resistenssivariantteihin ja relapsi liittyi pääasiassa alemman tason resistenssivariantteihin tai villityypin virukseen.

Jos tutkimuspotilaan HCV-genotyyppi oli 1a, hänellä oli pääasiassa V36M- ja R155K-variantti yksin ja yhdistelmänä, kun taas potilailla, joiden HCV-genotyyppi oli 1b, oli pääasiassa V36A-, T54A/S- ja A156S/T/V-variantteja. Tämä ero johtuu todennäköisesti genotyypillä 1b esiintyvistä korkeammasta geneettisestä esteestä V36M- ja R155K-substituutioihin kuin genotyypillä 1a. Telapreviirihoitoa saaneilla potilailla virologisen vasteen epäonnistuminen hoidon aikana oli yleisempi genotyypin 1a potilailla kuin genotyypin 1b potilailla ja yleisempi potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet vastetta, kuin muilla potilasjoukoilla (ei aiempaa hoitoa, aiempi relapsi, aiempi osittainen vaste, ks. kohta 5.1 Kliininen kokemus, Teho aiempaa hoitoa saaneilla aikuisilla).

Tutkimuksessa HPC3008 HCV-/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavilla potilailla havaittu resistenssiprofiili oli samankaltainen kuin pelkästään HCV-infektiota sairastavien potilaiden resistenssiprofiili.

Tutkimuksessa HPC3006 havaittu resistenssiprofiili aiemmin hoitamattomilla ja aiempaa hoitoa saaneilla HCV-1-infektiopotilailla, jotka saivat maksansiirron ja käyttivät immunosuppressiivisena

lääkehoitona takrolimuusia tai siklosporiini A:ta vakioannoksina, oli samankaltainen kuin resistenssiprofiili HCV-infektiopotilailla, jotka eivät saaneet maksansiirtoa.

Seuranta-analyysi INCIVO-hoitoa saaneista tutkimuspotilaista, jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta, osoitti että ajan mittaan telapreviirihoiton päättymisen jälkeen villityypin virusmäärä suurentui ja telapreviiri-resistentit variantit eivät olleet enää havaittavissa. Vaiheen 3 tutkimusten 108, 111 ja C216 yhteensä 255 aiemmin hoitamattomasta ja aiempaa hoitoa saaneesta tutkimuspotilaasta, joille oli hoidon aikana ilmaantunut telapreviiri-resistentti variantti, 152 (60 %) tutkimuspotilaalla ei enää havaittu resistenttiä varianttia populaatioseksenoinnin avulla (seuranta-ajan mediaani 10 kuukautta). Näillä 255 tutkimuspotilaalla havaituista 393 resistentistä variantista ei enää havaittu 68 % NS3-36-variantista, 84 % NS3-54-variantista, 59 % NS3-155-variantista, 86 % NS3-156-variantista ja 52 % NS3-36M+NS3-155K-variantista.

Seurantatutkimuksessa vaiheen 2 tai 3 tutkimuksessa INCIVO-hoitoa saaneilla 98 potilaalla, jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa tai joiden aiempi hoito oli epäonnistunut ja jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta, 85 %:lla (83/98) tutkimuspotilaista ei enää havaittu telapreviiri-resistenttejä variantteja (seuranta-ajan mediaani 27,5 kuukautta). Klonaalisessa sekvensointianalyysissä potilaiden alaryhmästä, joilla oli populaatioseksenoinnin perusteella villityypin HCV (n = 20), verrattiin resistenttien varianttien esiintyvyyttä ennen telapreviirihoiton alkua ja seuranta-aikana, ja analyysi osoitti, että tutkimuspotilaiden HCV-varianttipopulaatio oli palautunut hoitoa edeltävälle tasolle. Keskimääräinen aika siihen, kun telapreviiri-resistenttejä variantteja ei enää havaittu populaatioseksenoinnin avulla, oli pidempi varianteilla NS3-36 (6 kk), NS3-155 (9 kk) ja NS3-36M+NS3-155K (12 kk), joita havaittiin lähinnä genotyypin 1a potilailla, kuin varianteilla NS3-54 (2 kk) ja NS3-156 (3 kk), joita havaittiin lähinnä genotyypin 1b potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

INCIVOn tehoa ja turvallisuutta genotyypin 1 kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille arvioitiin neljässä vaiheen 3 tutkimuksessa: kolmessa tutkimuksessa aiemmin hoitamattomilla potilailla ja yhdessä tutkimuksessa aiempaa hoitoa saaneilla potilailla (potilaalla oli esiintynyt relapsi, vaste oli osittainen (partial responders) tai vastetta ei saatu (null responders)). Näihin tutkimuksiin 108, 111 ja C216 osallistuneilla tutkimuspotilailla oli korjautunut maksasairaus, HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan yläpuolella ja maksan histopatologia sopi krooniseen C-hepatiittiin. Ellei muuta ole mainittu, potilaille annettiin INCIVO-hoitoa annoksina 750 mg 8 tunnin välein; pegyloidun alfainterferoni-2a:n annos oli 180 µg/viikko ja ribaviriinin annos oli 1000 mg/vrk (< 75 kg:n painoisilla potilailla) tai 1200 mg/vrk (≥ 75 kg:n painoisilla potilailla). Plasman HCV RNA -pitoisuus määritettiin COBAS® TaqMan® HCV test (v. 2.0), For Use With The High Pure System -menetelmällä. Menetelmän alin määrittysraja oli 25 IU/ml.

Vaiheen 3 tutkimusten 108, 111 ja C216 tutkimustulosten kuvauksessa pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR), mikä katsotaan virologiseksi parantumiseksi, määriteltiin HCV RNA-pitoisuuden määrityksen perusteella tutkimusviikolla 72 käyttäen viimeisintä syötettyä mittausta. Jos viikon 72 tutkimustieto puuttui, käytettiin viimeisintä HCV RNA-pitoisuusmäärittystä viikosta 12 eteenpäin. Lisäksi pitkäkestoisen virologisen vasteen määrittysrajana oli 25 IU/ml.

Vaiheen 3 tutkimusten C211, HPC3008 ja HPC3006 tutkimustulosten kuvauksessa pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR12), mikä katsotaan virologiseksi parantumiseksi, määriteltiin alle määrittysrajan (25 IU/ml) olevaksi HCV RNA-pitoisuusmäärityksen tulokseksi, kun määrittäksessä käytettiin viimeisintä syötettyä mittausta 12 viikkoa hoidon suunnitellun päättymisen jälkeen.

Teho potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa

Tutkimus C211

Tutkimus C211 oli satunnaistettu, avoin, vaiheen 3 tutkimus aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka satunnaistettiin toiseen kahdesta hoitoryhmästä: INCIVO 750 mg 8 tunnin välein [T12(q8h)/PR] tai INCIVO 1125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa [T12(b.i.d.)/PR] yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa. Ensisijainen tavoite oli osoittaa hoitojen T12(b.i.d.)/PR ja T12(q8h)/PR samanveroisuus (noninferiority). Kaikki potilaat saivat 12 viikon ajan INCIVOa

yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa. INCIVOn antaminen päättyi viikolla 12, ja potilaat jatkoivat hoitoa pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla ja ribaviriinilla. Hoidon kokonaiskesto määräytyi potilaan yksilöllisen hoidon aikaisen virusvasteen perusteella. Jos potilaan HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikolla 4, hoidon kokonaiskesto oli 24 viikkoa. Muussa tapauksessa hoidon kokonaiskesto oli 48 viikkoa.

Tutkimukseen mukaan otettujen 740 potilaan iän mediaani oli 51 vuotta (vaihteluväli 18–70 vuotta), 60 % potilaista oli miehiä, 21 %:lla painoindeksi oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 5 % oli mustaihoisia, 2 % oli aasialaisia, 85 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuus oli $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$, 15 %:lla oli maksan fibroositoitumista (prekirroosi), 14 %:lla oli kirroosi, 57 %:lla oli HCV-genotyyppi 1a ja 43 %:lla oli HCV-genotyyppi 1b.

T12(b.i.d.)/PR-ryhmän potilaista pitkäkestoisen virologisen vasteen (SVR12) sai 74 % (274/369) verrattuna 73 %:iin (270/371) T12(q8h)/PR-ryhmässä, jolloin eron 95 %:n luottamusväli on -4,9 %, 12,0 %. 95 %:n luottamusvälin alaraja (-4,9 %) oli suurempi kuin ennalta määritetty samanveroisuuden marginaali -11 %, joten hoitojen T12(b.i.d.)/PR ja T12(q8h)/PR samanveroisuus osoitettiin. Taulukossa 5 esitetään vasteen saaneiden määrät ryhmissä T12(b.i.d.)/PR ja T12(q8h)/PR.

Taulukko 5. Vasteen saaneet: Tutkimus C211		
	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Hoitotulos		
Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR12)	74 % (274/369)	73 % (270/371)
HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikolla 4 ^a	69 % (256/369)	67 % (250/371)
HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12	66 % (244/369)	63 % (234/371)
Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12	89 % (218/244)	89 % (209/234)
Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus ei ollut havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12	45 % (56/125)	45 % (61/137)
Potilaat, jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta (SVR)	26 % (95/369)	27 % (101/371)
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana ^b	10 % (38/369)	10 % (36/371)
Relapsi ^c	8 % (23/300)	6 % (19/293)
Muu ^d	9 % (34/369)	12 % (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikon ajan;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg 8 tunnin välein 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikon ajan

^a Potilaat, joiden hoidon suunniteltu kesto oli 24 viikkoa.

^b Hoidon aikaisessa virologisessa epäonnistumisessa on mukana potilaat, jotka täyttivät tutkimussuunnitelmassa määritellyt virologisesta syystä tapahtuvan hoidon lopettamisen kriteerit ja/tai joilla tapahtui virologisen vasteen menetys.

Relapsi määriteltiin arvoksi alle 25 IU/ml hoidon päättymiseksi suunniteltuna ajankohtana, minkä jälkeen HCV RNA -pitoisuus oli $\geq 25 \text{ IU/ml}$ pitkäkestoisen virologisen vasteen (SVR) seurannassa viimeisimmän syötetyn mittauksen perusteella. Relapsin saaneiden potilaiden lukumäärän laskennassa käytetty nimittäjä edustaa niiden potilaiden lukumäärää, joilla todettiin vaste hoidon päättyessä (HCV RNA < 25 IU/ml).

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

Taulukossa 6 esitetään pitkäkestoisen virologisen vasteen (SVR) esiintyvyys IL28B-genotyypeittäin sekä maksan fibroositoitumisaste lähtötilanteessa.

Taulukko 6. Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilaiden alaryhmien mukaan: Tutkimus C211		
Alaryhmä	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B-genotyyppi		
CC	92 % (97/105)	87 % (92/106)
CT	67 % (139/206)	68 % (141/208)
TT	66 % (38/58)	65 % (37/57)
Lähtötilanteen maksafibroosi		
Ei fibroosia tai hyvin vähäinen fibroosi	80 % (138/172)	79 % (140/177)
Portaalinen fibroosi	79 % (75/95)	80 % (68/85)
Prekirroosi	67 % (32/48)	64 % (38/59)
Kirroosi	54 % (29/54)	49 % (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikon ajan

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg 8 tunnin välein 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikon ajan

Tutkimus 108 (ADVANCE)

Tutkimus 108 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu lumelääkekontrolloitu vaiheen 3 tutkimus potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. INCIVO-hoitoa annettiin ensimmäisten 8 hoitoviikon ajan (T8/PR-hoito-ohjelma) tai ensimmäisten 12 hoitoviikon ajan (T12/PR-hoito-ohjelma) yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa joko 24 tai 48 viikon ajan. Potilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, saivat hoitoa pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla ja ribaviriinilla 24 viikon ajan ja potilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus ei ollut havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, saivat hoitoa pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla ja ribaviriinilla 48 viikon ajan. Verrokkihoidon (Pbo/PR) hoitoaika oli kiinteä 48 viikkoa, jolloin potilas sai telapreviiriiniä kaltaistettua lumelääkettä ensimmäisten 12 viikon ajan ja pegyloitua alfainterferoni-2a:ta ja ribaviriinia 48 viikon ajan.

Tutkimuksessa mukana olleiden 1 038 tutkimuspotilaan iän mediaani oli 49 vuotta (vaihteluväli 18–69 vuotta). Tutkimuspotilaista 53 % oli miehiä, 23 %:n painoindeksi oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; potilaista 9 % oli mustaihaisia ja 11 % oli hispano- tai latinotaustaisia, potilaista 77 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuus oli $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$, potilaista 15 %:lla oli maksan fibrotisoitumista (prekirroosi), 6 %:lla oli kirroosi, 59 %:lla oli HCV-genotyyppi 1a ja 40 %:lla oli HCV-genotyyppi 1b.

T8/PR-ryhmän potilaista pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 72 % (261/364) ($p < 0,0001$ verrattuna Pbo/PR48-ryhmään). Taulukossa 7 esitetään vasteen ilmaantuvuus suositelluissa T12/PR- ja Pbo/PR48-ryhmissä.

Taulukko 7. Vasteen saaneet: Tutkimus 108		
Hoitotulos	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)^a	79 % (285/363) (74 %, 83 %) ^b	46 % (166/361) (41 %, 51 %) ^b
HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 (eRVR)	58 % (212/363)	8 % (29/361)
Pitkäkestoinen virologinen vaste eRVR-potilailla	92 % (195/212)	93 % (27/29)
Ei eRVR-potilas	42 % (151/363)	92 % (332/361)

Pitkäkestoinen virologinen vaste ei-eRVR-potilailla	60 % (90/151)	42 % (139/332)
HCV RNA -pitoisuus < 25 IU/ml hoidon päättyessä	82 % (299/363)	62 % (225/361)
Relapsi	4 % (13/299)	26 % (58/225)

T12/PR: INCIVO-hoito 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikon ajan

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

^a $p < 0,0001$; T12/PR vs Pbo/PR48. Ero pitkäkestoinen virologisen vasteen esiintyvyydessä (95 %:n luottamusväli) T12/PR- ja Pbo/PR-ryhmien välillä oli 33 (26, 39).

^b 95 %:n luottamusväli

Pitkäkestoinen virologinen vaste esiintyvyys oli suurempi (absoluuttinen ero vähintään 28 %) T12/PR-ryhmässä kuin Pbo/PR48-ryhmässä kaikissa alaryhmissä sukupuolen, iän, rodun, etnisen taustan, painoindeksin, HCV-genotyypin alaryhmän, lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuuden (< 800 000, ≥ 800 000 IU/ml) ja maksafibroosin laajuuden mukaan. Taulukossa 8 esitetään pitkäkestoinen virologinen vaste esiintyvyys tutkimuspotilaiden alaryhmittäin.

Taulukko 8. Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilaiden alaryhmien mukaan: Tutkimus 108		
Alaryhmä	T12/PR	Pbo/PR
Miehet	78 % (166/214)	46 % (97/211)
45 – ≤ 65-vuotiaat	73 % (157/214)	39 % (85/216)
Mustaihoiset	62 % (16/26)	29 % (8/28)
Hispano- tai latinoataustaiset	77 % (21/35)	39 % (15/38)
Painoindeksi ≥ 30 kg/m ²	73 % (56/77)	44 % (38/87)
Lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuus ≥ 800 000 IU/ml	77 % (215/281)	39 % (109/279)
HCV-genotyyppi 1a	75 % (162/217)	43 % (90/210)
HCV-genotyyppi 1b	84 % (119/142)	51 % (76/149)
Lähtötilanteen maksafibroosi		
Ei fibroosia, hyvin vähäinen fibroosi tai portaalinen fibroosi	82 % (237/290)	49 % (140/288)
Prekirroosi	63 % (33/52)	35 % (18/52)
Kirroosi	71 % (15/21)	38 % (8/21)

T12/PR: INCIVO-hoito 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 tai 48 viikon ajan

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

Tutkimus 111 (ILLUMINATE)

Tutkimus 111 oli vaiheen 3 satunnaistettu, avoin tutkimus potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Tutkimuksessa oli tarkoitus verrata pitkäkestoinen virologisen vasteen esiintyvyyttä tutkimuspotilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 ja jotka saivat INCIVO-hoitoa 12 viikon ajan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita annettiin joko 24 viikon (T12/PR24-hoito-ohjelma) tai 48 viikon (T12/PR48-hoito-ohjelma) ajan. Tutkimuspotilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, satunnaistettiin viikolla 20 joko 24 tai 48 viikkoa kestävään hoitoon pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla ja ribaviriinilla. Ensisijainen arviointi oli hoidon yhdenvertaisuuden (noninferiority) arvioiminen, missä marginaali oli -10,5 % 24 viikon hoito-ohjelmasta verrattuna 48 viikon hoito-ohjelmaan potilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12.

Tutkimuksessa mukana olleiden 540 tutkimuspotilaan iän mediaani oli 51 vuotta (vaihteluväli 19–70 vuotta). Tutkimuspotilaista 60 % oli miehiä, 32 %:n painoindeksi oli ≥ 30 kg/m²; potilaista

14 % oli mustaihoisia ja 10 % oli hispano- tai latinotaustaisia, potilaista 82 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuus oli $\geq 800\ 000$ IU/ml, potilaista 16 %:lla oli maksan fibrotisoitumista (prekirroosi), 11 %:lla oli kirroosi, 72 %:lla oli HCV-genotyyppi 1a ja 27 %:lla oli HCV-genotyyppi 1b.

Yhteensä 352 tutkimuspotilaan (65 %) HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12. Taulukossa 9 esitetään vasteen saaneiden potilaiden määrät. Tutkimuspotilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, ei todettu lisähyötyä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin käytön jatkamisesta pidempään kuin 48 viikkoa (pitkäkestoisen virologisen vasteen ero 2 %, 95 %:n luottamusväli: -4 % 8 %).

Taulukko 9. Vasteen saaneet: Tutkimus 111			
Hoitotulos	Potilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12		T12/PR Kaikki tutkimuspotilaat^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)	92 % (149/162) (87 %, 96 %) ^b	90 % (144/160) (84 %, 94 %) ^b	74 % (398/540) (70 %, 77 %) ^b
HCV RNA -pitoisuus < 25 IU/ml hoidon päättyessä	98 % (159/162)	93 % (149/160)	79 % (424/540)
Relapsi	6 % (10/159) ^c	1 % (2/145) ^c	4 % (19/424) ^c

T12/PR24: INCIVO-hoito 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 viikon ajan

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

^a Kaikkiin tutkimuspotilaisiin sisältyy tiedot 322 tutkimuspotilaasta, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, ja 218 muusta tutkimuksessa hoitoa saaneesta tutkimuspotilaasta (118 tutkimuspotilaan HCV RNA -pitoisuus ei ollut havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 ja 100 tutkimuspotilasta, jotka keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen ennen viikkoa 20, jolloin potilaat satunnaistettiin eri hoitoihin).

^b 95 %:n luottamusväli

Mustaihoisista tutkimuspotilaista 62 % (45/73) sai pitkäkestoisen virologisen vasteen. Taulukossa 10 esitetään pitkäkestoisen virologisen vasteen ilmaantuvuus lähtötilanteen maksafibroosin laajuuden mukaan.

Taulukko 10. Pitkäkestoisen virologisen vasteen ilmaantuvuus lähtötilanteen maksafibroosin laajuuden mukaan: Tutkimus 111			
Alaryhmä	Potilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12		T12/PR Kaikki tutkimuspotilaat^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Ei fibroosia, hyvin vähäinen fibroosi tai portaalinen fibroosi	96 % (119/124)	91 % (115/127)	77 % (302/391)
Prekirroosi	95 % (19/20)	86 % (18/21)	74 % (65/88)
Kirroosi	61 % (11/18)	92 % (11/12)	51 % (31/61)

T12/PR24: INCIVO-hoito 12 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 24 viikon ajan

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

^a Kaikkiin tutkimuspotilaisiin sisältyy tiedot 322 tutkimuspotilaasta, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, ja 218 muusta tutkimuksessa hoitoa saaneesta tutkimuspotilaasta (118 tutkimuspotilaan HCV RNA -pitoisuus ei ollut havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 ja 100 tutkimuspotilasta, jotka keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen ennen viikkoa 20, jolloin potilaat satunnaistettiin eri hoitoihin).

Teho aiempaa hoitoa saaneilla aikuisilla

Tutkimus C216 (REALIZE)

Tutkimus C216 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, vaiheen 3 tutkimus tutkimuspotilailla, jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta aiempaan hoitoon pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla alfainterferoni-2b:llä ja ribaviriinilla. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli aiemmin esiintynyt relapsi (tutkimuspotilaiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella pegyloituun interferoniin perustuvan hoito-ohjelman lopussa, mutta HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan yläpuolella hoidon 24 viikkoa kestäneen seurannan aikana), ja potilaita, joilla ei aiemmin esiintynyt vastetta (tutkimuspotilaan HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan yläpuolella vähintään 12 viikkoa kestäneen aiemman hoidon aikana tai sen lopussa). Potilaat, joilla vastetta ei esiintynyt, muodostivat kaksi alaryhmää: aiemmin osittaisen vasteen saaneet (HCV RNA -pitoisuuden pieneneminen $\geq 2 \log_{10}$ viikolla 12, mutta HCV RNA -pitoisuus ei ollut alle havaitsemisrajan pegyloidusta interferonista ja ribaviriinista koostuvan hoidon lopussa) ja potilaat, joilla ei aiemmin esiintynyt vastetta (HCV RNA -pitoisuus pienentynyt $< 2 \log_{10}$ aiemman pegyloidusta interferonista ja ribaviriinista koostuvan hoidon viikolla 12).

Tutkimuspotilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta hoitoryhmästä suhteessa 2:2:1: hoitojen aloitus samanaikaisesti (T12/PR48): INCIVO päivästä 1 alkaen viikkoon 12 saakka; tiivistetty hoidon aloitus (T12(DS)/PR48): INCIVO viikosta 5 alkaen viikkoon 16 saakka; Pbo/PR48: lumelääke viikkoon 16 saakka. Kaikkiin hoito-ohjelmiin liittyi 48 viikkoa kestänyt hoito pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla ja ribaviriinilla.

Tutkimuksessa mukana olleiden 662 tutkimuspotilaan iän mediaani oli 51 vuotta (vaihteluväli 21–70 vuotta). Tutkimuspotilaista 70 % oli miehiä, 26 %:n painoindeksi oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; potilaista 5 % oli mustaihaisia ja 11 % oli hispano- tai latinotaustaisia, potilaista 89 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuus oli $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$, potilaista 22 %:lla oli maksan fibrotisoitumista (prekirroosi), 26 %:lla oli kirroosi, 54 %:lla oli HCV-geenotyyppi 1a ja 46 %:lla oli HCV-geenotyyppi 1b.

T12(DS)/PR-ryhmässä pitkäkestoinen virologinen vaste saavutettiin 88 %:lla (124/141) potilaista, joilla oli aiemmin esiintynyt relapsi, 56 %:lla (27/48) potilaista, joilla oli aiemmin ollut osittainen vaste, ja 33 %:lla (25/75) potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lainkaan vastetta.

Taulukossa 11 esitetään vasteen ilmaantuvuus hoidon samanaikaisesti aloittaneessa ryhmässä (T12/PR48) ja Pbo/PR48-ryhmässä.

Taulukko 11. Vasteen saaneet: Tutkimus C216		
Hoitotulos	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)		
Aiempi relapsi ^a	84 % (122/145) (77 %, 90 %) ^b	22 % (15/68) (13 %, 34 %) ^b
Aiemmin osittainen vaste ^a	61 % (30/49) (46 %, 75 %) ^b	15 % (4/27) (4 %, 34 %) ^b
Aiemmin ei vastetta ^a	31 % (22/72) (20 %, 43 %) ^b	5 % (2/37) (1 %, 18 %) ^b
HCV RNA -pitoisuus < 25 IU/ml hoidon päättyessä		
Aiempi relapsi	87 % (126/145)	63 % (43/68)
Aiemmin osittainen vaste	73 % (36/49)	15 % (4/27)
Aiemmin ei vastetta	39 % (28/72)	11 % (4/37)
Relapsi		
Aiempi relapsi	3 % (4/126)	63 % (27/43)
Aiemmin osittainen vaste	17 % (6/36)	0 % (0/4)
Aiemmin ei vastetta	21 % (6/28)	50 % (2/4)

T12/PR48: INCIVO-hoito 12 viikon ajan, minkä jälkeen lumelääke 4 viikon ajan, yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 48 viikon ajan.

Pbo/PR48: lumelääke 16 viikon ajan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 48 viikon ajan

^a $p < 0,001$; T12/PR vs Pbo/PR48. Pitkäkestoisen virologisen vasteen esiintyvyyden ero (95 %:n luottamusväli) T12/PR-ryhmän ja Pbo/PR-ryhmän välillä oli 63 (51, 74) potilailla, joilla oli aiemmin esiintynyt relapsi, 46 (27, 66) potilailla, joilla oli aiemmin ollut osittainen vaste, ja 26 (13/39) potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lainkaan vastetta.

^b 95 %:n luottamusväli

Kaikilla tutkimuksessa mukana olleilla potilasjoukoilla (aiempi relapsi, aiempi osittainen vaste, aiemmin ei vastetta) pitkäkestoisen virologisen vasteen ilmaantuvuus oli suurempi T12/PR-ryhmässä kuin Pbo/PR48-ryhmässä kaikissa alaryhmissä sukupuolen, iän, rodun, etnisen taustan, painoindeksin, HCV-genotyyppin alatyypin, lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuuden ja maksafibroosin laajuuden mukaan. Taulukossa 12 esitetään pitkäkestoisen virologisen vasteen ilmaantuvuus maksafibroosin laajuuden mukaan.

Taulukko 12. Pitkäkestoisen virologisen vasteen ilmaantuvuus lähtötilanteen maksafibroosin laajuuden mukaan: Tutkimus C216		
Maksafibroosin laajuus	T12/PR	Pbo/PR48
Aiempi relapsi		
Ei fibroosia, hyvin vähäinen fibroosi tai portaalinen fibroosi	84 % (68/81)	32 % (12/38)
Prekirroosi	86 % (31/35)	13 % (2/15)
Kirroosi	82 % (23/28)	7 % (1/15)
Aiemmin osittainen vaste		
Ei fibroosia, hyvin vähäinen fibroosi tai portaalinen fibroosi	75 % (19/24)	18 % (3/17)
Prekirroosi	71 % (5/7)	0 (0/5)
Kirroosi	33 % (6/18)	20 % (1/5)
Aiemmin ei vastetta		
Ei fibroosia, hyvin vähäinen fibroosi tai portaalinen fibroosi	31 % (9/29)	6 % (1/18)
Prekirroosi	47 % (8/17)	0 (0/9)
Kirroosi	19 % (5/26)	10 % (1/10)

T12/PR48: INCIVO-hoito 12 viikon ajan, minkä jälkeen lumelääke 4 viikon ajan, yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 48 viikon ajan.

Pbo/PR48: lumelääke 16 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita käytettiin 48 viikon ajan

Taulukossa 13 esitetään pitkäkestoisen virologisen vasteen esiintyvyys viikkoon 4 mennessä esiintyneen vasteen perusteella (HCV RNA -pitoisuuden pieneneminen $< 1 \log_{10}$ tai $\geq 1 \log_{10}$). T12(DS)/PR-ryhmässä aiemmin osittaisen vasteen saaneilla tai ei vastetta saaneilla potilailla.

Taulukko 13. Pitkäkestoisen virologisen vasteen esiintyvyys T12(DS)/PR48-ryhmässä viikkoon 4 mennessä esiintyneen vasteen perusteella (vähäneminen $< 1 \log_{10}$ tai $\geq 1 \log_{10}$): Tutkimus C216		
Aiempi hoitovaste	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	HCV RNA -pitoisuuden pieneneminen $< 1 \log_{10}$ viikolla 4	HCV RNA -pitoisuuden pieneneminen $\geq 1 \log_{10}$ viikolla 4
Aiemmin osittainen vaste	56 % (10/18)	63 % (17/27)
Aiemmin ei vastetta	15 % (6/41)	54 % (15/28)

^a sisältää tiedot vain potilaista, joiden tiedot HCV RNA -pitoisuudesta viikolla 4 olivat saatavissa

Tutkimus 106 ja tutkimus 107

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

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

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

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

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

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

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

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

Taulukko 14. Yhdistetty vasteen saaneiden määrä: Tutkimus C208

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

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

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

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

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

Tiedot pitkäaikaisesta tehosta

Tutkimus 112 (EXTEND)

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

Teho HCV/HIV-1-yhteisinfektiota sairastavilla aikuisilla

Tutkimus 110

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

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

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

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

Tutkimus HPC3008

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

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

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

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

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

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

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

- ^a Ei aiempaa vastetta saaneissa on mukana osittaisen vasteen aiemmin saaneet ja ei aiempaa vastetta saaneet.
- ^b Hoidonajaksi virologiseksi epäonnistumiseksi määriteltiin virologisesta syystä tapahtunut hoidon lopettaminen siitä koskevien kriteerien täyttymisen vuoksi ja/tai virologisen vasteen menetys.
- ^c Relapsi määriteltiin HCV RNA -pitoisuudeksi ≥ 25 IU/ml seurantajakson aikana sen jälkeen, kun HCV RNA -pitoisuus oli ollut < 25 IU/ml hoidon suunniteltuna päättymisajankohtana eikä potilas saavuttanut pitkäkestoista virologista vastetta (SVR12).
- ^d Muissa ovat mukana potilaat, joiden HCV RNA -pitoisuus on havaitsemisrajan yläpuolella hoidon toteutelluna päättymisajankohtana, mutta joilla ei tapahtunut virologisen vasteen menetystä, sekä potilaat, joiden HCV-RNA -arvio puuttui suunniteltuna seuranta-ajankohtana.

Maksansiirron saaneet potilaat

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

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

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

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

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

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

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

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

QT-aikaa selvittäneet kliiniset tutkimukset

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla tutkimuspotilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

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

3.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

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

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

Kuljettajat

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

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

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

Eliminaatio

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

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

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

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

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

Erityispopulaatioita

Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista ei ole tällä hetkellä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Sukupuoli

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

Rotu

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

Iäkkäät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintoksisuus ja/tai -farmakologia

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

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

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

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Rotilla tehdyissä kokeissa telapreviiri ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

Alkion ja sikiön kehitys

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

Erittyminen maitoon

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

hypromelloosiasetaattisukkinaatti
kalsiumvetyfosfaatti (vedetön)

mikrokiteinen selluloosa
vedetön kolloidinen piidioksidi
natriumlauryylisulfaatti
kroskarmelloosinatrium
natriumstearyylifumaraatti

Tabletin kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

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

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

- valmisteyhtenveto
- pakkausseloste
- tiedot lääkärille

Lääkärin tietojen tulee sisältää seuraavat keskeiset osat:

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

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO (1 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiriä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

incivo 375 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI (1 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTORIITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä poista kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO (4 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiriä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottaville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

incivo 375 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI (4 purkin pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit
telapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 375 mg telapreviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTORIITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä oista kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/720/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

INCIVO 375 mg kalvopäällysteiset tabletit telapreviiri

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä INCIVO on ja mihin sitä käytetään

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat INCIVOn

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

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

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

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat INCIVOa.

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

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

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

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

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

Verikokeet

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

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

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja INCIVO

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

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

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

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

INCIVO ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

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

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

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

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

Raskauteen liittyvät varoimet miehille ja naisille

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

Hedelmällisessä iässä olevat naispotilaat ja heidän mieskumppaninsa

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

Katso lisätietoja pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin pakkausselosteista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Katso myös pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin pakkausselosteet.

INCIVO sisältää natriumia

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

3. Miten INCIVOa otetaan

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

Käyttöohjeet

Lääkäri päättää sinulle sopivan hoito-ohjelman.

Suositteltu hoito-ohjelma on

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

tai

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

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

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

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

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

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

Lapsiturvallisen korkin avaaminen



Muovipurkki on varustettu lapsiturvallisella korkilla, joka avataan seuraavasti:

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

Jos otat enemmän INCIVOa kuin sinun pitäisi

Kysy heti neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

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

Jos unohtat ottaa INCIVOa

Jos otat INCIVOa kaksi kertaa päivässä (aamuisin ja iltaisin)

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

Jos otat INCIVOa 8 tunnin välein

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

Jos lopetat INCIVOn käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ihottuma

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

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu ihottumaa.

Ota myös heti yhteyttä lääkäriin

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

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

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

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

INCIVO-hoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys esitetään seuraavassa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Katso myös pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin pakkausselosteesta näiden valmisteiden käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset.

5. INCIVO:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä INCIVO sisältää

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

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

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

Tabletin kalvopäällyste

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Valmistaja

Janssen-Cilag SpA,

Via C. Janssen,

04100 Borgo San Michele,

Latina, Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Karla Engliše 3201/06

CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Nagyenyed u. 8-14

H-Budapest, 1123

Tel: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91033
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6n
10010 Zagreb
Tel: +385 1 5610 700

Irland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 205a
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

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