

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

Pagalbinė medžiaga: vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,3 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

INCIVO kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu skiriamas 1 genotipo lėtinio hepatito C gydymui suaugusiems pacientams su kompensuota kepenų liga (įskaitant cirozę):

- kurie anksčiau nebuvo gydyti;
- kurie anksčiau buvo gydyti tik interferonu alfa (pegiliuotu arba nepegiliuotu) arba kartu su ribavirinu, įskaitant pacientus, kuriems pasireiškė atkrytis, kuriems pasireiškė dalinis atsakas ir kuriems nebuvo jokio atsako į gydymą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą INCIVO turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Dozavimas

1 125 mg INCIVO dozė (trys 375 mg plėvele dengtos tabletės) reikia vartoti per burną du kartus per parą (2 x d.) su maistu. Kitaip 750 mg (dvi 375 mg tabletės) gali būti vartojama per burną kas 8 valandas (lot. q8h) su maistu. Visa paros dozė yra 6 tabletės (2 250 mg). INCIVO vartojant be maisto arba nepaisant dozavimo intervalo, gali sumažėti telapreviro koncentracijos plazmoje ir dėl to susilpnėti INCIVO terapinis poveikis.

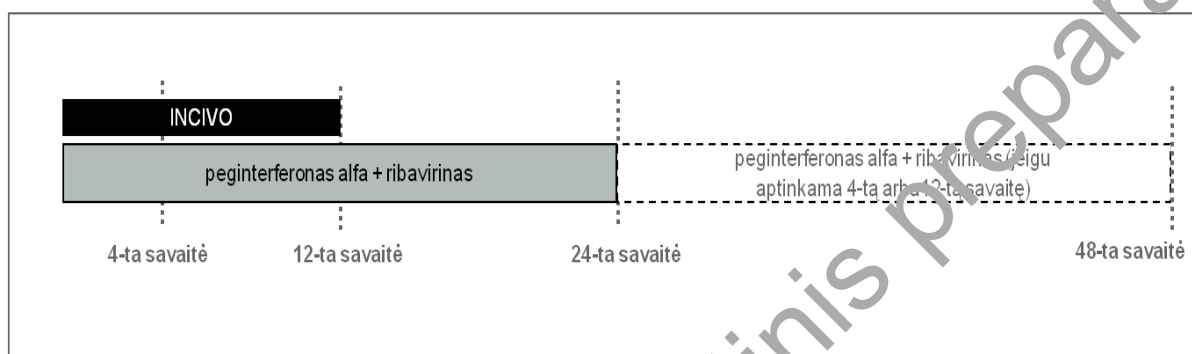
INCIVO turi būti skiriama kartu su ribavirinu ir peginterferonu alfa-2a arba -2b. Dėl peginterferono alfa-2a ar -2b pasirinkimo žr. 4.4 ir 5.1 skyrius. Specifinės peginterferono alfa ir ribavirino dozavimo instrukcijos reikia žiūrėti šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

Gydymo trukmė (anksčiau negydyti suaugusieji ir pacientai, kurie po anksčiau taikyto gydymo patyrė atkrytį)

Gydymas INCIVO privalo būti pradėtas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu ir skiriamas 12 savaičių (žr. 1 pav.).

- Pacientai, kuriems 4-tą ir 12-tą savaitėmis hepatito C viruso ribonukleininė rūgštis (HCV RNR) nėra aptinkama (taikinyš neaptiktas), gydomi vien peginterferonu alfa ir ribavirinu papildomas 12 savaitė, t. y. bendra gydymo trukmė yra 24 savaitės.
- Pacientai, kuriems arba 4-tą, arba 12-tą savaitėmis yra aptinkama HCV RNR, gydomi papildomas 36 savaites vien peginterferonu alfa ir ribavirinu, t. y. bendra gydymo trukmė yra 48 savaitės.
- Visus ciroze sergančius pacientus, nepriklausomai nuo to, ar 4-tą arba 12-tą savaitėmis HCV RNR nėra aptinkama (taikinyš neaptiktas), rekomenduojama papildomas 36 savaites gydyti vien peginterferonu alfa ir ribavirinu, t. y. bendra rekomenduojama gydymo trukmė yra 48 savaitės (žr. 5.1 skyrių).

1 pav. Anksčiau negydytų pacientų ir pacientų, kurie po anksčiau taikyto gydymo patyrė atkrytį, gydymo trukmė

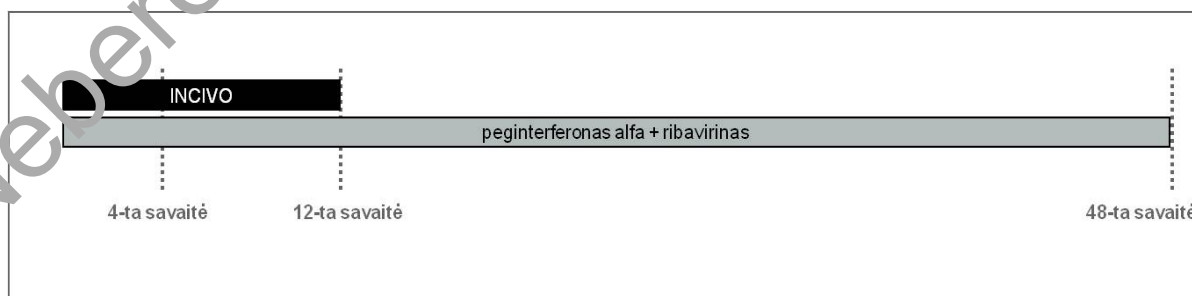


Norint nustatyti gydymo trukmę, 4-tą ir 12-tą savaitėmis reikia tikrinti HCV RNR koncentracijas. III fazės tyrimuose nustatyti, ar HCV RNR koncentracijos yra neaptinkamos (taikinyš neaptiktas), buvo naudojami jautrūs realaus laiko PGR mėginiai su 25 TV/ml kiekybinio įvertinimo riba, ir 10-15 TV/ml nustatymo riba (žr. 5.1 skyrių). Mažesnis už apatinę kiekybinio įvertinimo mėginio ribą išmatuojamos HCV RNR koncentracijos neturėtų būti laikomos neaptinkamomis (taikinyš neaptiktas) sprendžiant dėl gydymo trukmės, nes gali būti nepakankama gydymo trukmė ir didesni atkryčio dažniai. Gydymo INCIVO, peginterferonu alfa ir ribavirinu nutraukimo gaires žr. 1 lentelėje.

Gydymo trukmė (anksčiau gydyti suaugusieji, kurie tik iš dalies reagavo arba visiškai nereagavo į anksčiau taikytą gydymą)

Gydymas INCIVO privalo būti pradėtas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu bei skiriamas 12 savaitė, o vėliau turi būti gydoma vien peginterferonu alfa ir ribavirinu (be INCIVO), kad bendra gydymo trukmė būtų 48 savaitės (žr. 2 pav.).

2 pav. Anksčiau gydytų pacientų, kuriems pasireiškė dalinis atsakas arba nebuvo jokie atsakai į anksčiau taikytą gydymą, gydymo trukmė



HCV RNR koncentracijas reikia tikrinti 4-tą ir 12-tą savaitėmis. Gydymo INCIVO, peginterferonu alfa ir ribavirinu nutraukimo gaires žr. 1 lentelėje.

Visi pacientai

Labai nepanašu, kad pacientams, kurių organizmo atsakas į priešvirusinį gydymą yra nepakankamas, pasireiškęs ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA), todėl pacientams, kurių HCV RNR koncentracija 4-tą arba 12-tą savaitėmis yra > 1 000 TV/ml, gydymą rekomenduojama nutraukti (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Gydymo INCIVO, peginterferonu alfa ir ribavirinu nutraukimo gairės		
Vaistiniai preparatai	HCV RNR > 1 000 TV/ml 4-tą gydymo savaitę^a	HCV RNR > 1 000 TV/ml 12-tą gydymo savaitę^a
INCIVO	Nutraukti visam laikui	Gydymas INCIVO baigtas
Peginterferonas alfa ir ribavirinas	Nutraukti visam laikui	

^a Gydymas INCIVO, peginterferonu alfa ir ribavirinu. Šios gairės negali būti taip pat taikomos, jeigu, prieš pradėdamas gydymą INCIVO, buvo taikytas įvadinis gydymas peginterferonu alfa ir ribavirinu (žr. 5.1 skyrių).

III fazės tyrimuose niekas iš pacientų, kurių HCV RNR 4-tą savaitę arba 12-tą savaitę buvo > 1 000 TV/ml, nepasiekė IVA tęsiant gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu. Tarp anksčiau negydytų pacientų III fazės tyrimuose, IVA pasiekė 4 iš 16 (25 %) pacientų, kurių HCV RNR koncentracijos 4-tą savaitę buvo nuo 100 TV/ml iki 1 000 TV/ml. Tarp pacientų, kurių HCV RNR koncentracijos 12-tą savaitę buvo nuo 100 TV/ml iki 1 000 TV/ml, IVA pasiekė 2 iš 8 (25 %).

Reikia apsvarstyti, ar būtina tarp 4 ir 12 savaičių atlikti papildomą HCV RNR mėginį asmenims, kuriems nebuvo jokio atsako į anksčiau taikytą gydymą. Jeigu HCV RNR koncentracija yra > 1 000 TV/ml, gydymą INCIVO, peginterferonu alfa ir ribavirinu reikia nutraukti.

Pacientų, kurie gauna bendrą 48 savaičių gydymo kursą, gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu reikia nutraukti, jeigu HCV RNR yra aptinkama 24-tą arba 36-tą savaitėmis.

INCIVO privalo būti vartojamas su peginterferonu alfa ir ribavirinu, kad išvengti gydymo nesėkmės.

Siekiant išvengti gydymo nesėkmės, INCIVO dozė privalo nebūti mažinama ar pertraukiamas jos vartojimas.

Jeigu gydymas INCIVO nutraukiamas dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą arba dėl nepakankamo virusologinio atsako, gydymas INCIVO neturi būti atnaujinamas.

Peginterferono alfa ir ribavirino dozės keitimo, gydymo pertraukimo, gydymo nutraukimo ar atnaujinimo gairės žr. šių vaistinių preparatų atitinkamose preparato charakteristikų santraukose (žr. 4.4 skyrių).

Kai vartojama du kartus per parą (2 x d.), pamiršus išgerti INCIVO dozę ir prisiminus apie tai per 6 valandas po įprasto dozės vartojimo laiko, pacientai turi būti gavę instrukcijas kiek galima greičiau išgerti paskirtą INCIVO dozę su maistu. Jeigu apie pamirštą dozę yra pastebėta praėjus daugiau kaip 6 valandoms po įprasto INCIVO vartojimo laiko, pamiršta dozė turi būti praleista ir ligonis toliau vaistinį preparatą turi vartoti pagal įprastą dozavimo planą.

Kai vartojama kas aštuonias valandas (q8h), pamiršus išgerti INCIVO dozę ir prisiminus apie tai per 4 valandas po įprasto dozės vartojimo laiko, pacientai turi būti gavę instrukcijas kiek galima greičiau išgerti paskirtą INCIVO dozę su maistu. Jeigu apie pamirštą dozę yra pastebėta praėjus daugiau kaip 4 valandoms po įprasto INCIVO vartojimo laiko, pamiršta dozė turi būti praleista ir pacientas toliau vaistinį preparatą turi vartoti pagal įprastą dozavimo planą.

Specialių grupių pacientai

Inkštų pakenkimas

Klinikinių duomenų apie INCIVO vartojimą HCV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkštų pakenkimas (KrkI ≤ 50 ml/min.), nėra (žr. 4.4 skyrių). HCV neužsikrėtusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkštų pakenkimas, kliniškai reikšmingų telapreviro

ekspozicijos pokyčių nepastebėta (žr. 5.2 skyrių). Todėl HCV užsikrėtusiems pacientams su inkstų pakenkimu INCIVO dozės nėra rekomenduojama keisti.

Klinikinių duomenų apie INCIVO vartojimą pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, nėra.

Apie pacientus, kurių KrKl < 50 ml/min., taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Kepenų pakenkimas

INCIVO nerekomenduojama skirti pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų pakenkimu (B ar C klasės pagal *Child-Pugh*, ≥ 7 balai) ar dekompensuota kepenų liga (ascitu, kraujavimu dėl vartų venos hipertenzijos, encefalopatija ir (arba) kitokia nei Žilberto (*Gilbert*) sindromo sukelta gelta, žr. 4.4 skyrių). Skiriant hepatitu C sergantiems pacientams su nedideliu kepenų pakenkimu (A klasės pagal *Child-Pugh*, 5-6 balai), INCIVO dozės keisti nereikia.

Apie peginterferoną alfa ir ribaviriną, kurie yra kontraindikuotini pagal *Child-Pugh* esant ≥ 6 balams, taip pat žr. atitinkamas preparato charakteristikų santraukas.

Bendra HCV ir žmogaus imunodeficitinio viruso (ŽIV) 1 tipo (ŽIV-1) infekcija

Pacientai, kurie yra užsikrėtę bendra HCV /ŽIV-1 infekcija, turi būti gydomi tuo pat būdu kaip ir vien tik HCV užsikrėtę pacientai. Reikia atidžiai atkreipti dėmesį į vaistinių preparatų sąveiką, žr. 4.4 ir 4.5 skyrius. Pacientai, kurie gydomi pagal planą, kurio pagrindą sudaro efiaritas, privalo vartoti INCIVO 1 125 mg dozę kas 8 valandas. Apie pacientų, kurie kartu yra užsikrėtę ir ŽIV, gydymo baigtis žr. 5.1 skyriuje.

Pacientai, kuriems persodintos kepenys, nesergantys ciroze

Gydymas INCIVO turi būti pradėtas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, ir vartojamas 12 savaičių, papildomai 36 savaites vartojant tik peginterferoną alfa ir ribaviriną, bendra gydymo trukmė - 48 savaitės. Pacientams po kepenų persodinimo, kurių būklė yra stabili, INCIVO dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Pradedant gydymą INCIVO, yra rekomenduojama mažesnė ribavirino dozė (600 mg per parą) (žr. 5.1 skyrių). Pradedant ir nutraukiant gydymą INCIVO, kartu vartojamų takrolimuzo ar ciklosporino A dozės turi būti stipriai pakoreguotos (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius, „Imunosupresantai“).

Senyviems pacientams

Klinikiniai duomenys apie INCIVO vartojimą HCV užsikrėtusiems 65 metų ir vyresniems pacientams yra riboti.

Vaikų populiacija

INCIVO saugumas ir veiktingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pacientams reikia nurodyti, kad nurytų visas tabletes (t. y. pacientai tabletės neturi kramtyti, laužyti ar ištirpinti).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusios koncentracijos plazmoje yra susijusios su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais. Tokios veikliosios medžiagos yra alfuzozinas, amjodaronas, bepridilis, chinidinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimozidas, skalsių dariniai (dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas), lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas, sildenafilis ar tadalafilis (tik tais atvejais, kai vartojami plaučių arterinei hipertenzijai gydyti), kvetiapienas ir per burną vartojami midazolamas ar triazolamas (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su Ia ar III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais, išskyrus intraveninį lidokainą (žr. 4.5 skyrių).

INCIVO vartojimas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios stipriai sužadina CYP3A, pavyzdžiui: rifampicinu, paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais, karbamazepinu, fenitoinu ir fenobarbitaliu, ir taip gali sukelti žemesnę ekspoziciją ir INCIVO veiksmingumo praradimą.

Peginterferono alfa ir ribavirino kontraindikacijų sąrašą žr. šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose, nes INCIVO privalo būti vartojamas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkus išbėrimas

Taikant kombinuotą gydymą INCIVO, buvo pranešimų apie sunkias, potencialiai gyvybei pavojingas ir mirtinas odos reakcijas. Toksinė epidermio nekrolizė (TEN), įskaitant mirtinus atvejus, buvo stebėta po vaistinio preparato patekimo į rinką (žr. 4.8 skyrių). Pranešta apie mirtinus atvejus pacientams su progresuojančiu išbėrimu ir sisteminiais simptomais, kuriems po to, kai buvo nustatyti su iki odos reakcija, buvo tęsiamas kombinuotas gydymas INCIVO.

Placebu kontroliuojamuose II ir III fazės tyrimuose sunkus išbėrimas (pirmiausia egzeminis, niežintis ir apimantis daugiau kaip 50 % kūno paviršiaus ploto) pasireiškė 4,8 % pacientų, kurie gavo INCIVO kombinuotą gydymą, palyginti su 0,4 % pacientų, kurie vartojo peginterferoną alfa ir ribaviriną. Turimi duomenys rodo, kad peginterferonas alfa (ir galbūt taip pat ribavirinas) gali prisidėti prie su kombinuotu gydymu INCIVO susijusio išbėrimo dažnio ir sunkumo.

5,8 % pacientų dėl išbėrimo reiškinų nutraukė tik INCIVO vartojimą, ir 2,6 % pacientų dėl išbėrimo reiškinų nutraukė INCIVO kombinuotą gydymą, palyginti su nei vienu iš vartojusių peginterferoną alfa ir ribaviriną.

Placebu kontroliuojamuose II ir III fazės tyrimuose 0,4 % pacientų buvo įtartas vaistinio preparato sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (**DRESS**). Vartojant INCIVO klinikinėje praktikoje, mažiau kaip 0,1 % pacientų pasireiškė **Stevens-Johnson sindromas (SJS)**. Visos šios reakcijos išnyko nutraukus gydymą.

DRESS pasireiškia kaip bėrimas su eozinofilija, kurie yra susiję su vienu ar keletu iš šių požymių: karščiavimu, limfadenopatija, veido edema ir vidaus organų (kepenų, inkstų, plaučių) pakenkimu. Tai gali atsirasti bet kuriuo metu po gydymo pradžios, nors dauguma atvejų atsirado tarp šešių ir dešimties savaičių po gydymo INCIVO pradžios.

Skiriantys vaistinių preparatų turi užtikrinti, kad pacientai yra pilnai informuoti apie sunkių išbėrimų riziką, ir kad turi nuolat pat kreiptis į vaistinių preparatų skyrusį gydytoją, jeigu jiems atsiranda naujas išbėrimas ar pasunkėja esamas išbėrimas. Visi išbėrimai turi būti stebimi dėl būklės progresavimo, ir iki kol išbėrimas išnyks. Išbėrimas gali būti keletą savaičių, kol išnyksta. INCIVO kombinuoto gydymo skyrimo metu kitus vaistinius preparatus, kurie yra susiję su sunkiomis odos reakcijomis, skiriant reikia atsargiai, kad būtų išvengta galimos painiavos, kuris vaistinis preparatas galėtų prisidėti prie sunkios odos reakcijos. Pasireiškus sunkiai odos reakcijai, reikia apsvarstyti kitų vaistinių preparatų, susijusių su sunkiomis odos reakcijomis, vartojimo nutraukimą.

Daugiau informacijos apie nedidelį ir vidutinio sunkumo išbėrimą žr. 4.8 skyriuje.

Odos reakcijų stebėsenos ir gydymo INCIVO, ribavirinu ir peginterferonu alfa nutraukimo rekomendacijos yra apibendrintos žemiau esančioje lentelėje.

Odos reakcijų mastas ir požymiai	Odos reakcijų stebėsenos ir gydymo INCIVO, ribavirinu ir peginterferonu alfa nutraukimo rekomendacijos sunkaus išbėrimo atveju
Nedidelis išbėrimas: lokalizuota odos erupcija ir (arba) odos erupcija su ribotu išplitimu (iki kelių atskirų vietų kūne).	Stebėkite dėl progresavimo ar sisteminių simptomų, kol išbėrimas išnyks.
Vidutinio sunkumo išbėrimas: difuzinis išbėrimas, kuris apima $\leq 50\%$ kūno paviršiaus ploto.	<p>Stebėkite dėl progresavimo ar sisteminių simptomų, kol išbėrimas išnyks. Apsvarstykite, ar reikia specialisto dermatologo konsultacijos.</p> <p>Vidutinio sunkumo išbėrimo, kuris progresuoja, atveju reikia apsvarstyti, ar reikia visam laikui nutraukti gydymą INCIVO. Jeigu išbėrimas per 7 paras po INCIVO vartojimo nutraukimo nepagerėja, reikia pertraukti ribavirino vartojimą. Pertraukti ribavirino vartojimą gali prireikti ir anksčiau, jeigu išbėrimas sunkėja nepaisant to, kad buvo nutrauktas gydymas telapreviru. Peginterferoną alfa galima tęsti, nebent būtų medicininė indikacijų vartojimo pertraukimui.</p> <p>Vidutinio sunkumo išbėrimo, kuris progresuoja į sunkų (apima $\geq 50\%$ kūno paviršiaus ploto), atveju nutraukite gydymą INCIVO visam laikui (žr. žemiau).</p>
Sunkus išbėrimas: išbėrimo apimtis $> 50\%$ kūno paviršiaus ploto arba išbėrimas yra susijęs su pūslelėmis, pūslėmis, kitokiais nei SJS išopėjimais.	<p>Nedelsiant visam laikui nutraukite gydymą INCIVO. Rekomenduojama specialisto dermatologo konsultacija.</p> <p>Stebėkite dėl progresavimo ar sisteminių simptomų, kol išbėrimas išnyks.</p> <p>Peginterferoną alfa ir ribaviriną galima tęsti. Jeigu per 7 paras po INCIVO vartojimo nutraukimo nepastebima pagerėjimo, reikia apsvarstyti nuoseklų ar vienalaikį gydymą ribavirinu ir (arba) peginterferonu alfa pertraukimą ar nutraukimą. Esant medicininėms indikacijoms, gali prireikti anksčiau pertraukti arba nutraukti peginterferono alfa ir ribavirino vartojimą.</p>
Sunkios odos reakcijos, įskaitant išbėrimą su sisteminiais simptomais, progresuojantis sunkus išbėrimas, generalizuotos pūslinės erupcijos parimas ar diagnozė, DRESS, SJS/TEN, ūminė generalizuota egzanteminė pustulozė, daugiaformė eritema.	Nedelsiant ir visam laikui nutraukite gydymą INCIVO, peginterferonu alfa ir ribavirinu. Pasikonsultuokite su specialistu dermatologu.

Nutraukus gydymą INCIVO dėl odos reakcijos, privaloma jo neatnaujinti. Apie sunkias odos reakcijas, susijusias su peginterferono alfa ir ribavirino vartojimu, žr. šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Anemija

Placebu kontroliuojamuose II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose bendras anemijų dažnis padidėjo ir jos buvo sunkesnės taikant INCIVO kombinuotą gydymą, palyginti su gydymu vien peginterferonu alfa ir ribavirinu. Hemoglobino koncentracijos < 10 g/dl buvo pastebėtos 34 % pacientų, kurie gavo INCIVO kombinuotą gydymą, ir 14 % pacientų, kurie gavo vien peginterferoną alfa ir ribaviriną. Hemoglobino koncentracijos $< 8,5$ g/dl buvo pastebėtos 8 % pacientų, kuriems taikytas INCIVO kombinuotas gydymas, palyginti su 2 % pacientų, kurie gavo vien peginterferoną alfa ir ribaviriną.

Hemoglobino koncentracijų sumažėjimas įvyksta per pirmąsias 4 gydymo savaites, o mažiausios koncentracijos būna pasiektos INCIVO dozavimo pabaigoje. Hemoglobino koncentracijos palaipsniui gerėja baigus dozuoti INCIVO.

Prieš INCIVO kombinuotą gydymą ir jo metu reikia reguliariai tikrinti hemoglobino koncentracijas (žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“).

Ribavirino dozės mažinimas yra pasirinktiniausia gydymo metu atsiradusios anemijos gydymo strategija. Informaciją apie ribavirino dozės mažinimą ir (arba) nutraukimą žr. ribavirino vaistinio preparato charakteristikų santraukoje. Jeigu anemijos gydymo tikslais visam laikui nutraukiamas ribavirino vartojimas, INCIVO vartojimas privalo taip pat būti visam laikui nutrauktas. Jeigu dėl anemijos nutraukiamas INCIVO vartojimas, pacientai gali būti toliau gydomi peginterferonu alfa ir ribavirinu. Ribavirino vartojimą galima atnaujinti pagal ribavirino dozės keitimo gaires. INCIVO dozės privaloma nemažinti ir privaloma neatnaujinti gydymo INCIVO, jei jis buvo nutrauktas.

Nėštumas ir kontracepcijos poreikis

Kadangi INCIVO privalo būti vartojamas kartu su ribavirinu ir peginterferonu alfa, šioms vaistiniams preparatams taikomos kontraindikacijos ir įspėjimai tinka ir kombinuotam gydymui.

Visų gyvūnų, kurie buvo veikiami ribavirino, rūšims pasireiškė reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriocidinis poveikis, todėl privalo imtis ypatingo atsargumo priemonių, kad pacientės ir pacientų partnerės nepastotų.

Vaisingo amžiaus pacientės ir jų partneriai, taip pat pacientai ir jų partnerės privalo naudoti 2 veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo INCIVO metu ir vėliau, kaip rekomenduota ribavirino preparato charakteristikų santraukoje ir kaip aprašyta žemiau.

Hormoninius kontraceptikus galima vartoti toliau, bet jie gali būti nepatikimi INCIVO dozavimo metu ir iki dviejų mėnesių po INCIVO vartojimo nutraukimo (žr. 4.5 skyrių). Šiuo laikotarpiu vaisingo amžiaus pacientės turi naudoti du veiksmingus nemoninius kontracepcijos metodus. Praėjus dviem mėnesiams po gydymo INCIVO pabaigos, hormoniniai kontraceptikai vėl yra tinkami kaip vienas iš dviejų reikiamų veiksmingų kontracepcijos metodų.

Daugiau informacijos žr. 4.5 ir 4.6 skyriuose.

Širdies ir kraujagyslių sistema

Su sveikais savanoriais atlikto tyrimo rezultatai parodė nedidelį po 1 875 mg kas 8 valandas doze vartojamo telapreviro poveikį QTcF intervalui, o placebo koreguotas didžiausias vidutinis pailgėjimas buvo 8,0 ms (90 % PI: 5,1-10,9) (žr. 5.1 skyrių). Vartojant šią dozę, ekspozicija buvo panaši į ekspoziciją organiniame HCV užsikrėtusių pacientų, vartojančių INCIVO 750 mg dozę kas 8 valandas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Galima šių duomenų klinikinė reikšmė yra neaiški.

INCIVO reikia atsargiai vartoti kartu su Ic klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais propafenonu ir flekainidu, įskaitant tinkamą klinikinę būklės ir EKG stebėjimą.

Rekomenduojama atsargiai skirti INCIVO kartu su vaistiniais preparatais, kurie sukelia QT intervalo pailgėjimą ir kurie yra CYP3A substratai, pavyzdžiui, su eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu, pozakonazolu, vorikonazolu, ketokonazolu, takrolimužu, salmeteroliu (žr. 4.5 skyrių). Reikia vengti INCIVO vartoti kartu su domperidonu (žr. 4.5 skyrių). INCIVO gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijas ir dėl to gali būti padidėjusi su jų vartojimu susijusi širdies nepageidaujamų reakcijų rizika. Tuo atveju, kai manoma, kad tokių vaistinių preparatų skyrimas kartu su INCIVO yra neabejotinai reikalingas, rekomenduojama klinikinė stebėseną, įskaitant EKG įvertinimus. Žr. taip pat informaciją 4.3 skyriuje apie vaistinius preparatus, kurių negalima vartoti kartu su INCIVO.

Reikia vengti INCIVO vartoti pacientams su įgimtu QT intervalo pailgėjimu, arba kurių giminaičiams buvo įgimtas QT intervalo pailgėjimas ar staigi mirtis. Tuo atveju, kai manoma, kad tokius pacientus

gydyti INCIVO yra neabejotinai reikalinga, pacientus turi būti atidžiai stebimi, įskaitant EKG įvertinimus.

Atsargiai vartokite INCIVO pacientams, kuriems:

- anksčiau buvo diagnozuotas įgytas QT intervalo pailgėjimas;
- yra kliniškai reikšminga bradikardija (pastovus širdies susitraukimų dažnis < 50 dūžių per minutę);
- anksčiau buvo diagnozuotas širdies nepakankamumas su sumažėjusia kairiojo skilvelio išmetimo frakcija;
- reikia vartoti vaistinių preparatų, kurie pailgina QT intervalą, bet jų metabolizmas nepriklauso daugiausia nuo CYP3A4 (pvz., metadonas, žr. 4.5 skyrių).

Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti, įskaitant EKG įvertinimus.

Prieš pradėdant gydymą ir gydymo INCIVO metu, reikia tikrinti ir, jeigu reikia, koreguoti elektrolitų sutrikimus (pvz., hipokalemiją, hipomagnemiją ir hipokalcemiją).

Vartojimas pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga

Hipoalbuminemija ir maži trombocitų kiekiai buvo nustatyti kaip požymiai, galintys nurodyti sunkias kepenų ligos taip pat ir gydymo metodų su interferonu komplikacijas (pvz., kepenų dekomensaciją, sunkias bakterines infekcijas). Be to, pacientams su šiais požymiais vartojant INCIVO su peginterferonu ir ribavirinu buvo nustatytas dažnas anemijos pasireiškimas. INCIVO kartu su peginterferonu ir ribavirinu nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių trombocitų skaičius yra <90 000/mm³ ir (arba) albumino yra <3,3 g/dl. Jei INCIVO skiriamas pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga, juos rekomenduojama labai atidžiai stebėti ir anksti pradėti nepageidaujimų reiškinų gydymą.

Laboratoriniai tyrimai

HCV RNR koncentracijas reikia tikrinti 4-tą, 12-tą savaitėmis ir esant klinikinių indikacijų (taip pat žr. INCIVO nutraukimo gaires 4.2 skyriuje).

Prieš pradėdant INCIVO kombinuotą gydymą, visiems pacientams privaloma įvertinti tokius laboratorinių tyrimų rodmenis: bendrą kraujo ląstelių kiekį ir atskirų rūšių baltųjų kraujo ląstelių kiekius, elektrolitus, kreatinimą serume, kepenų funkcijos tyrimus, TSH, šlapimo rūgštį).

Rekomenduojami tokie pradiniai rodmenys prieš pradėdant INCIVO kombinuotą gydymą:

- hemoglobinas: ≥ 12 g/dl (moterims), ≥ 13 g/dl (vyrams);
- trombocitų kiekis $\geq 90\,000/\text{mm}^3$;
- absoliutus neutrofilų kiekis $\geq 1\,500/\text{mm}^3$;
- tinkamai kontroliuojama skydliaukės funkcija (TSH);
- apskaičiuotas kreatinino klirensas ≥ 50 ml/min.;
- kalis $\geq 3,5$ mmol/l;
- albuminas $\geq 3,3$ g/dl.

Kraujo tyrimų rodmenis (įskaitant atskirų rūšių baltųjų kraujo ląstelių kiekius) rekomenduojama įvertinti 2-tą, 4-tą, 8-tą ir 12-tą savaitėmis, kai to reikia kliniškai.

Plocheminių tyrimų rodmenis (elektrolitus, kreatinimą serume, šlapimo rūgštį, kepenų fermentus, bilirubiną, TSH) rekomenduojama įvertinti taip dažnai, kaip ir kraujo rodmenis, arba kai to reikia kliniškai (žr. 4.8 skyrių).

Apie peginterferoną alfa ir ribaviriną, įskaitant mėginių neštumui nustatyti būtinybę, žr. šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose (žr. 4.6 skyrių).

INCIVO vartojimas kartu su peginterferonu alfa-2b

Visi III fazės tyrimai buvo atlikti su peginterferonu alfa-2a, vartojamu kartu su INCIVO ir ribavirinu. Duomenų apie INCIVO vartojimą kartu su peginterferonu alfa-2b gydant jau gydytus pacientus nėra, o gydant dar negydytus pacientus duomenys yra riboti. Atvirame tyrime gydymą INCIVO kartu su

peginterferonu alfa-2a/ribavirinu (n = 80) ar peginterferonu alfa-2b/ribavirinu (n = 81) gavę anksčiau negydyti pacientai turėjo panašius IVA dažnius. Vis dėlto, peginterferonu alfa-2b gydytiems pacientams pasireiškė dažnesnis virusų proveržis ir buvo mažesnė tikimybė atitikti trumpesnės bendros gydymo trukmės kriterijus (žr. 5.1 skyrių).

Bendrieji įspėjimai

INCIVO privalo nebūti skiriamas kaip monoterapija ir privalo būti skiriamas tik kartu su peginterferonu alfa ir su ribavirinu. Todėl, prieš pradėdant gydymą INCIVO, yra privaloma pasižiūrėti į peginterferono alfa ir ribavirino preparato charakteristikų santraukas.

Nėra klinikinių duomenų apie pakartotinį gydymą pacientams, kuriems gydymas, kurio pagrindą sudaro HCV NS3-4A proteazės inhibitorius, buvo nesėkmingas (žr. 5.1 skyrių).

Nepakankamas virusologinis atsakas

Pacientų, kuriems virusologinis atsakas yra nepakankamas, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose skyrelius „Laboratoriniai tyrimai“).

INCIVO vartojimas gydant kitų genotipų HCV

Klinikinių duomenų, kurie patvirtintų pacientų, užsikrėtusių kitokio nei 1 genotipo HCV, gydymą, nepakanka. Todėl INCIVO vartoti pacientams, kurie užsikrėtę ne 1 genotipo HCV, nerekomenduojama.

Inkstų pakenkimas

Saugumas ir veiksmingumas pacientams su vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų pakenkimu (KrKl < 50 ml/min.) ar pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, nepatvirtintas (žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“). Taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje apie pacientus, kurių KrKl < 50 ml/min. (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų pakenkimas

INCIVO nebuvo tirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasės pagal *Child-Pugh*, ≥ 10 balų) arba dekompensuota kepenų liga (ascitas, kraujavimas dėl vartų venos hipertenzijos, encefalopatija ir (arba) kitolia nei Žilberto (*Gilbert*) sindromo sukelta gelta), ir nėra rekomenduojamas šiose populiacijose.

INCIVO nebuvo tirtas su HCV užsikrėtusiais pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balai). HCV neužsikrėtusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, buvo stebėta mažesnė telapreviro ekspozicija. Tinkama INCIVO dozė hepatito C virusais užsikrėtusiems pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, nenustatyta. Todėl šiems pacientams INCIVO vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Apie peginterferoną alfa ir ribaviriną, kuriuos privaloma vartoti kartu su INCIVO, žr. šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

Pacientai, kuriems persodintas organas

INCIVO vartojimas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu buvo įvertintas 74 HCV-1 infekuotiems pacientams po kepenų persodinimo operacijos, kurie nesirgo ciroze, vartojusiems arba takrolimuzą, arba ciklosporiną A. Gydymo INCIVO pradžioje, kartu vartojamų takrolimuzo ar ciklosporino A dozės turi būti stipriai sumažintos, įskaitant takrolimuzo dozavimo intervalo pailginimą, siekiant palaikyti gydomasias imunosupresanto koncentracijas plazmoje. Baigus gydymą INCIVO, takrolimuzo ar ciklosporino A dozės reikia didinti, o takrolimuzo dozavimo intervalą reikia sumažinti. Kai kuriems pacientams gali reikėti didesnių takrolimuzo arba ciklosporino A dozių nei gydymo pradžioje. Šie pokyčiai turi remtis dažnu takrolimuzo ar ciklosporino A koncentracijos plazmoje stebėjimu gydymo INCIVO metu. Daugiau informacijos apie INCIVO vartojimą kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems HCV-1 infekuotiems pacientams, kuriems persodintos kepenys ir kuriems buvo skirtas stabilus gydymo

imunosupresantais takrolimuzu ar ciklosporinu A režimas, žr. 4.2, 4.5 skyrius, „Imunosupresantai“, 4.8 ir 5.1 skyrius.

Klinikinių duomenų apie pacientų, kuriems persodintos kepenys ar kitas organas, gydymą INCIVO kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu prieš organo persodinimo operaciją arba persodinimo operacijos metu, nėra.

Bendra HCV ir ŽIV infekcija

Sąveika tarp telapreviro ir antiretrovirusinių preparatų, kuriais gydoma nuo ŽIV, yra dažna, ir reikia atidžiai laikytis 4.5 skyriaus 2 lentelėje pateiktų rekomendacijų.

Gydant ŽIV pagal planus, kuriuos galima skirti (neapsiribojant vien tik išvardytais toliau), reikia atsižvelgti į toliau nurodytas aplinkybes.

Atazanaviras/ritonaviras: šis derinys yra susijęs su dideliu hiperbilirubinemijos / geltos pažeiskimo dažniu. Tyrimė HPC3008 (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius) gydymo INCIVO metu buvo pastebėtas laikinas 3-čiojo laipsnio (nuo 2,5 iki $\leq 5 \times$ VNR [viršutinė normos riba]) ir 4-ojo laipsnio ($> 5 \times$ VNR) bilirubino koncentracijos padidėjimas atitinkamai 39 % ir 22 % iš 59 pacientų, gyvųjų atazanaviru / ritonaviru.

Efavirezas: kartu vartojant telapreviro dozė turi būti padidinta iki 1 125 mg tris kartus per parą (q8h).

Bendra HCV ir HBV (hepatito B viruso) infekcija

Duomenų apie INCIVO vartojimą pacientams su HCV ir HBV infekcija nėra.

Vaikų populiacija

INCIVO nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes saugumas ir veiksmingumas šios grupės pacientams neištirtas.

Skydliaukės liga

INCIVO kombinuoto gydymo metu gali padaugėti skydliaukę stimuliuojančio hormono (*TSH*), tai gali rodyti prieš gydymą arba anksčiau buvusios hipotirozės pasunkėjimą arba pasikartojimą, arba naujai prasidėjusią hipotirozę (žr. 4.8 skyrių). *TSH* koncentracijas reikia nustatyti prieš gydymą ir INCIVO kombinuoto gydymo metu, ir tinkamai gydyti, įskaitant galimą skydliaukės hormonų pakeičiamosios terapijos sureguliuojimą pacientams, kuriems prieš gydymą yra hipotirozė (žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“).

Sąveika su vaistiniais preparatais

Telapreviras yra stiprus sv. rbaus, vaistinius preparatus metabolizuojančio fermento CYP3A4 inhibitorius. Jeigu telapreviras vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą labai veikia šis fermentas, yra tikėtina padidėjusi šių vaistų sisteminė ekspozicija. Vaistinių preparatų, kurių kartu su INCIVO vartoti negalima dėl galimų gyvybei pavojingų nepageidaujamų reiškinių ar galimo INCIVO gydomojo poveikio išnykimo, sąrašą žr. 4.3 skyriuje. Apie jau nustatytą ir kitą galimą reikšmingą vaistinių preparatų sąveiką žr. 4.5 skyriuje.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines INCIVO medžiagas

Šio vaistinio preparato tabletėje yra 2,3 mg natrio, į ką turi atsižvelgti pacientai, kurie laikosi dietos su kontroliuojamu natrio kiekiu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Telapreviras dalinai metabolizuojamas kepenyse, veikiant CYP3A, ir yra P-glikoproteino (P-gp) substratas. Kiti fermentai taip pat yra įtraukti į metabolizmą (žr. 5.2 skyrių). INCIVO vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie sužadina CYP3A ir (arba) P-gp, gali ryškiai sumažinti telapreviro koncentracijas plazmoje. INCIVO vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A ir (arba) P-gp, gali padidinti telapreviro koncentracijas plazmoje.

INCIVO yra stiprus nuo laiko priklausomas CYP3A4 inhibitorius ir taip pat smarkiai slopina P-gp. Priklausomybė nuo laiko rodo, kad CYP3A4 slopinimas gali sustiprėti per pirmąsias 2 gydymo savaites. Baigus gydymą, gali prireikti maždaug vienos savaitės, kad slopinimas visiškai išnyktų. INCIVO vartojimas gali padidinti vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A ar P-gp substratai, sisteminę ekspoziciją, dėl ko gali sustiprėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos. Remiantis vaistinių preparatų sąveikos tyrimų (pvz., escitalopramo, zolpidemo, etinilestradiolio) rezultatais, atmesti, kad telapreviras sužadina medžiagų apykaitos fermentus, negalima.

Telapreviras slopina organinių anijonų pernašos polipeptidus (angl., *organic anion transporter polypeptides* [OATP]) OATP1B1 ir OATP2B1. INCIVO vartoti kartu su šių pernešėjų pernešamais vaistiniais preparatais, tokiais kaip fluvastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, pitavastatinas, bozentananas ir repaglinidas, reikia atsargiai (žr. 2 lentelę). Simvastatino vartoti negalima dėl numatomo žymaus ekspozicijos padidėjimo, kuris sukeliamas daugybės mechanizmų poveikyje.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, telapreviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekspozicija priklauso nuo įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės (angl., *the multidrug and toxin extrusion [MATE]*) nešiklių MATE-1 ir MATE2-K, koncentracijas plazmoje (žr. 2 lentelę).

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik suaugusiesiems.

Vartojimo kartu kontraindikacijos (žr. 4.3 skyrių)

INCIVO privaloma neskirti kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusios koncentracijos plazmoje yra susijusios su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais, tokiais kaip širdies aritmija (pvz.: amiodaronas, astemizolas, bepridilis, cisapridas, pimozidas, chinidinas, terfenadinas), ar periferinių kraujagyslių spazmas ar išemija (pvz.: dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas), ar miopatija, įskaitant rbdomiolizę (pvz.: lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas), ar pailgėjusį arba padidėjusį sedaciją ar kvėpavimo slopinimą (pvz.: kvetiapinas, per burną vartojami midazolamas ar triazolamas), ar hipotenzija ar širdies aritmija (pvz.: alfuzozinas ir sildenafilis plačiai arterinei hipertenzijai gydyti).

INCIVO privaloma neskirti kartu su Ia ar III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais, išskyrus intraveninį lidokainą.

INCIVO reikia atsargiai vartoti kartu su Ic klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais propafenonu ir flekainidu, įskaitant tinkamą kliniškai būklės ir EKG stebėjimą (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas

Rifampicinas sumažina telapreviro AUC plazmoje maždaug 92 %. Todėl INCIVO privalo nebūti skiriamas kartu su rifampicinu.

Paprastoji jonažolė (Hypericum perforatum)

Vartojant kartu su vaistažolių preparatu, kurio sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), telapreviro koncentracijos plazmoje gali sumažėti. Todėl vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės, privaloma neskirti kartu su INCIVO.

Karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis

Vartojant kartu su fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, gali sumažėti telapreviro ekspozicija ir kilti sumažėjusio veiksmingumo rizika. Stiprūs CYP3A induktoriai, pavyzdžiui, karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis, yra kontraindikuotini (žr. 4.3 skyrių).

Nestipriai ir vidutiniškai CYP3A sužadinantys vaistiniai preparatai

Nestipriai ir vidutiniškai CYP3A sužadinančių vaistinių preparatų reikia vengti vartoti kartu, ypač pacientams, kuriems anksčiau nebuvo atsako (pasireiškė dalinis atsakas arba nebuvo jokio atsako vartojant peginterferoną alfa/ribaviriną), nebent yra pateiktos specifinės dozavimo rekomendacijos (žr. lentelę Nr. 2).

Kiti deriniai

2 lentelėje pateiktos dozavimo rekomendacijos dėl vaistinių preparatų sąveikos su INCIVO. Šios rekomendacijos remiasi arba vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis (pažymėtos *), arba numatytomis sąveikomis dėl tikėtino sąveikos dydžio ir galimybės išsivystyti sunkioms nepageidaujamos reakcijoms ar veiksmingumo išnykimui. Dauguma vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų atlikti vartojant 750 mg telapreviro kas 8 valandas dozę (q8h). Atsižvelgiant į tai, kad esant 1 125 mg du kartus per parą (2 x d.) dozavimo režimui yra gaunama tokia pati paros dozė ir pasiekiamos panašios telapreviro ekspozicijos, tikėtina, kad reliatyvios vaistų tarpusavio sąveikos yra panašios.

Rodyklės kryptis (↑ = padidėjimas, ↓ = sumažėjimas, ↔ = pokyčio nėra) kiekvienam farmakokinetiniam parametru remiasi geometrinio vidurkio santykio, esančio 80-125 % kitimo srityje (↔), žemiau (↓) arba virš (↑) šios srities, 90 % pasikliautinoju intervalu.

2 lentelė. SĄVEIKOS IR DOZAVIMO REKOMENDACIJOS, VARTOJANT KARTU SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS		
Vaistiniai preparatai pagal gydymo sritis	Poveikis INCIVO ar kartu vartojamo vaistinio preparato koncentracijai ir galimas mechanizmas	Klinikinis komentaras
ANALGETIKAI		
alfentanilis fentanilis	↑ alfentanilio ↑ fentanilio	Rekomenduojamas atidus terapinio ir nepageidaujamo poveikio (įskaitant kvėpavimo funkcijos slopinimą) stebėjimas kartu skiriant telaprevirą su alfentaniliu ar fentaniliu, įskaitant geriamus, žandinius, į nosį vartojamus ir pailginto atpalaidavimo transderminius ar transmukozinius fentanilio preparatus. Tai ypač svarbu gydymo pradžioje. Gali būti reikalinga fentanilio ar alfentanilio dozės korekcija. Labiausiai pastebimi pasikeitimai tikėtini vartojant geriamus, į nosį vartojamus ir žandinius/poliežuvinius fentanilio preparatus.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
lidokainas (intraveninis)	↑ lidokaino CYP3A slopinimas	Skiriant intraveninį lidokainą ūminei skilvelinei aritmijai gydyti, gydyti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę.
digoksinas*	↑ digoksino AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) poveikis P-gp pernašai žarnose	Iš pradžių reikia skirti mažiausią digoksino dozę. Digoksino koncentracijos serume turi būti tikrinamos ir naudojamos titruojant digoksino dozę, kad pasiekti pageidaujamą klinikinį poveikį.

ANTIBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
klaritromicinas eritromicinas telitromicinas troleandomicinas	↑ telapreviro ↑ antibakterinių preparatų CYP3A slopinimas	Skiriant kartu su INCIVO, gydyti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę. Vartojant kartu su klaritromicinu ir eritromicinu, buvo pranešta apie QT intervalo pailgėjimą ir <i>Torsade de Pointes</i> . Buvo pranešimų apie QT intervalo pailgėjimą vartojant telitromiciną (žr. 4.4 skyrių).
ANTIKOAGULIANTAI		
varfarinas	↑ arba ↓ varfarino Medžiagų apykaitos fermentų moduliacija	Varfariną skiriant kartu su telapreviru, rekomenduojama monitoruoti tarptautinį normalizuotąjį santykį (angl., <i>the international normalized ratio [INR]</i>).
dabigatranas	↑ dabigatrano ↔ telapreviro poveikis P-gp pernašai žarnose	Gydyti reikia atsargiai, rekomenduojama laboratorinė ir klinikinė stebėseną.
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
karbamazepinas*	↓ telapreviro AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepino AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) CYP3A indukcija karbamazepinu ir CYP3A slopinimas telapreviru	Vartojimas kartu su karbamazepinu yra kontraindikuotinas.
fenitoinas*	↓ telapreviro AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,52 (0,25-0,42) ↑ fenitoino AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) CYP3A indukcija fenitoinu ir CYP3A slopinimas telapreviru	Vartojimas kartu su fenitoinu yra kontraindikuotinas.
fenobarbitalis	↓ telapreviro ↑ arba ↓ fenobarbitalio CYP3A indukcija fenobarbitaliu ir CYP3A slopinimas telapreviru	Vartojimas kartu su fenobarbitaliu yra kontraindikuotinas.
ANTIDEPRESANTAI		
escitalopramas*	↔ telapreviro ↓ escitalopramo AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mechanizmas nežinomas	Klinikinė reikšmė nežinoma. Vartojant kartu su telapreviru, gali reikėti padidinti dozes.
trazodonas	↑ trazodono CYP3A slopinimas	Vartojant kartu, gali atsirasti nepageidaujami reiškiniai, pavyzdžiui, pykinimas, galvos sukimasis, hipotenzija ir apalpinimas. Trazodoną vartoti kartu su telapreviru reikia atsargiai ir reikia apsvarstyti skirti mažesnę trazodono dozę.

VAISTAI NUO DIABETO		
metforminas	↑ metformino MATE-1 ir MATE2-K slopinimas	Rekomenduojama atidžiai stebėti metformino veiksmingumą ir saugumą metforminą vartojantiems pacientams, kurie pradeda arba baigia vartoti INCIVO. Gali reikėti koreguoti metformino dozę.
ANTIEMETINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
domperidonas	↑ domperidono CYP3A slopinimas	Reikia vengti skirti domperidoną kartu su INCIVO (žr. 4.4 skyrių).
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
ketokonazolas* itrakonazolas pozakonazolas vorikonazolas	<p>↑ ketokonazolo (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketokonazolo (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telapreviro (kartu su 400 mg ketokonazolo) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itrakonazolo ↑ pozakonazolo ↑ arba ↓ vorikonazolo</p> <p>CYP3A slopinimas Vorikonazolo metabolizme dalyvauja daug fermentų, todėl sunku numatyti sąveiką su telapreviru.</p>	<p>Jeigu šiuos vaistinius preparatus reikia skirti kartu, nerekomenduojama vartoti didelę itrakonazolo (> 200 mg per parą) ar ketokonazolo (> 200 mg per parą) dozių. Gydyti reikia atsargiai ir rekomenduojama klinikinis monitoringas vartojant itrakonazolą, pozakonazolą ir vorikonazolą.</p> <p>Buvo pranešta apie QT intervalo pailgėjimą ir <i>Torsade de Pointes</i> vartojant vorikonazolą ir pozakonazolą. Apie QT intervalo pailgėjimą buvo pranešta vartojant ketokonazolą (žr. 4.4 skyrių).</p> <p>Vorikonazolas neturi būti skiriamas telaprevirą vartojantiems pacientams, nebent naudos ir rizikos santykio įvertinimas patvirtina jų vartojimą kartu.</p>
VAISTINIAI PREPARATAI PODAGRĄ GYDYTI		
kolchicinas	↑ kolchicino CYP3A slopinimas	<p>Pacientams, kuriems yra inkstų ar kepenų pakenkimas, kolchicino kartu su INCIVO skirti negalima dėl kolchicino toksinio poveikio rizikos.</p> <p>Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija yra normali, rekomenduojama pertraukti gydymą kolchicinu, arba reikia skirti tik ribotą gydymo kolchicinu kursą, vartojant sumažintą kolchicino dozę.</p>
ANTIPIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
rifabutinas	↓ telapreviro ↑ rifabutino CYP3A sužadinimas rifabutinu, CYP3A slopinimas telapreviru	Dėl sumažėjusių koncentracijų telapreviras gali būti mažiau veiksmingas. Rifabutino vartoti kartu su telapreviru nerekomenduojama.
rifampicinas*	↓ telapreviro AUC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicino CYP3A sužadinimas rifampicinu, CYP3A slopinimas telapreviru	Rifampicino skyrimas kartu su telapreviru yra kontraindikuotinas.

ANTIPSICHOTIKAI		
kvetiapinas	Kadangi telapreviras slopina CYP3A, yra tikėtina, kad kvetiapino koncentracijos padidės.	Kartu vartoti INCIVO ir kvetiapino draudžiama, nes tai gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksinį poveikį. Padidėjusios kvetiapino koncentracijos gali sukelti komą.
BENZODIAZEPINAI		
alprazolamas*	↑ alprazolamo AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Klinikinė reikšmė nežinoma.
parenteriniu būdu skiriamas midazolamas*	↑ midazolamo (intraveninio) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	Vartoti kartu galima tik skyriuje, kuriame yra užtikrinamas klinikinės paciento būklės stebėjimas ir tinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) užsitęsios sedacijos atveju.
geriamasis midazolamas*	↑ midazolamo (per burną) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	Reikia apsvarstyti sumažinti parenteriniu būdu vartojamo midazolamo dozę ypač jeigu skiriama daugiau kaip viena midazolamo dozė.
geriamasis triazolamas	↑ triazolamo CYP3A slopinimas	geriamojo midazolamo ar triazolamo skyrimas kartu su telapreviru yra kontraindikuotinas.
zolpidemas (ne benzodiazepinų grupės sedaciją sukeliantis vaistinis preparatas)*	↓ zolpidemo AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mechanizmas nežinomas.	Klinikinė reikšmė nežinoma. Veiksmingumui palaikyti gali prireikti padidintos zolpidemo dozės.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
amlodipinas*	↑ amlodipino AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) CYP3A slopinimas	Gydyti reikia atsargiai ir apsvarstyti amlodipino dozę sumažinimą. Rekomenduojama klinikinė stebėseną.
diltiazemas felodipinas nikardipinas nifedipinas nizoldipinas verapamilis	↑ kalčio kanalų blokatorių CYP3A slopinimas ir (arba) poveikis P-gp pernašai žarnose	Gydyti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę.
CCR5 ANTAGONISTAI		
maravirokas*	↑ maraviroko AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Nesitikima, kad kartu vartojamas maravirokas turėtų poveikį telapreviro koncentracijoms (remiantis istoriniais duomenimis ir telapreviro eliminacijos keliu)	Maraviroko 150 mg du kartus per parą, kai vartojama kartu su telapreviru.
KORTIKOSTEROIDAI		
Sisteminio poveikio deksametazonas	↓ telapreviro CYP3A sužadinimas	Vartojant kartu, gali išnykti gydomasis telapreviro poveikis. Todėl tokį vaistinių preparatų derinį vartoti reikia atsargiai arba apsvarstyti alternatyvas.

inhaliuojamieji/vartojami į nosį flutikazonas budezonidas	↑ flutikazono ↑ budezonido CYP3A slopinimas	Flutikazoną ar budezonidą nerekomenduojama vartoti kartu su telapreviru, nebent laukiama nauda pacientui nusveria kortikosteroidų sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką.
ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAS		
bozentananas	↑ bozentano ↓ telapreviro CYP3A sužadinimas bozentanu, CYP3A ir organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl., <i>organic anion transporter polypeptides</i> [OATP]) slopinimas telapreviru	Gydyti reikia atsargiai, rekomenduojama klinikinė stebėseną.
ŽIV-ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: ŽIV-PROTEAZĖS INHIBITORIAI (PI)		
atazanaviras/ritonaviras*	↓ telapreviro AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanaviro AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) CYP3A slopinimas telapreviru	Vartojant šį derinį dažni pasireiškia hiperbilirubinemija. Rekomenduojama klinikinė ir laboratorinė stebėseną dėl hiperbilirubinemijos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrių).
darunaviras/ritonaviras*	↓ telapreviro AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunaviro AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mechanizmas nežinomas	Darunaviro/ritonaviro nerekomenduojama skirti kartu su telapreviru (žr. 4.4 skyrių).
fosamprenaviras/ritonaviras*	↓ telapreviro AUC 0,65 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenaviro AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) mechanizmas nežinomas	Fosamprenaviro/ritonaviro nerekomenduojama skirti kartu su telapreviru (žr. 4.4 skyrių).
lopinaviras/ritonaviras*	↓ telapreviro AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinaviro AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) mechanizmas nežinomas	Lopinaviro/ritonaviro nerekomenduojama skirti kartu su telapreviru (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV-ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI		
efavirenzas*	↓ telapreviro 1 125 mg kas 8 val. (atitinka 750 mg kas 8 val.) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenzo (+ TVR 1 125 mg kas 8 val.) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) CYP3A sužadinimas efavirenzu	Jeigu skiriama kartu, telapreviras turi būti vartojamas po 1 125 mg kas 8 val. (žr. 4.4 skyrių).
tenofoviro dizoprosilio fumaratas*	↔ telapreviro AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofoviro AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) poveikis P-gp pernašai žarnose	Reikalinga sustiprinta klinikinė ir laboratorinė stebėseną (žr. 4.4 skyrių).
abakaviras, zidovudinas	Netirta.	Telapreviro poveikis UDP-gliukuroniltransferazėms negali būti atmestas ir gali veikti abakaviro ir zidovudino koncentracijas plazmoje.
etravirinas*	↓ telapreviro 750 mg kas 8 val. AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirino (+ TVR 750 mg kas 8 val.) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,77 (0,86-1,10)	Jeigu skiriama kartu, dozės keisti nereikia.
rilpivirinas*	↓ telapreviro 750 mg kas 8 val. AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirino (+ TVR 750 mg kas 8 val.) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Jeigu skiriama kartu, dozės keisti nereikia.
INTEGRAZĖS INHIBITORIAI		
raltegraviras*	↔ telapreviro AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegraviro AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Jeigu skiriama kartu, dozės keisti nereikia.
HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
atorvastatinas*	↑ atorvastatino AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) CYP3A ir OATP slopinimas telapreviru	Atorvastatino skyrimas kartu su telapreviru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

fluvastatinas pitavastatinas pravastatinas rozuvastatinas	↑ statino CYP3A ir OATP slopinimas telapreviru	Gydyti reikia atsargiai, rekomenduojama klinikinė stebėseną. Apie HMG-CoA reduktazės inhibitorius, kurių vartojimas kartu su INCIVO yra kontraindikuotinas, žr. 4.3 skyriuje.
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI/ESTROGENAS		
etinilestradiolis* noretindronas*	↓ etinilestradiolio AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindrono AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mechanizmas nežinomas	Telaprevirą skiriant kartu su hormoniniais kontraceptikais, reikia taikyti papildomus nehormoninius kontracepcijos metodus. Pacientes, kurios vartoja estrogenus kaip pakeičiamąją hormonų terapiją, reikia kliniškai stebėti dėl estrogenų tokos požymių. Žr. 4.4 ir 4.6 skyrius.
IMUNOSUPRESANTAI		
ciklosporinas* takrolimuzas* sirolimuzas	↑ ciklosporino AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ takrolimuzo AUC 70,3 (52,9-93,4)** C _{max} 9,35 (6,73-13,0)** ↑ sirolimuzo ↑ telapreviro **Apskaičiuota, remiantis duomenimis gautais vartojant mažesnę dozę. CYP3A slopinimas, pernašos baltymų slopinimas	Reikės sūriai sumažinti imunosupresantų dozę pailginant arba nepailginant dozavimo intervalo. Vartojant kartu su telapreviru, rekomenduojama atidi imunosupresantų koncentracijų kraujyje, inkstų funkcijos bei su imunosupresantu susijusio nepageidaujamo poveikio stebėseną. Takrolimuzas gali prailginti QT intervalą (žr. 4.4 skyrių).
INHALIUOJAMASIS BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAS		
salmeterolis	↑ salmeterolio CYP3A slopinimas	Salmeterolį skirti kartu su telapreviru nerekomenduojama. Vartojant kartu, gali padidėti su salmeteroliu susijusių kardiovaskulinių nepageidajamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, rizika (žr. 4.4 skyrių).
INSULINO SEKRECIJĄ SKATINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
repaglinidas	↑ repaglinido OATP slopinimas telapreviru	Gydyti reikia atsargiai, rekomenduojama klinikinė stebėseną.

NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
metadonas*	↓ R-metadono AUC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Poveikio neprisijungusio R-metadono koncentracijoms nebuvo. Metadono išstūmimas iš jungties su plazmos baltymais.	Pradedant vartoti kartu telaprevirą, metadono dozės keisti nereikia. Vis dėlto rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę, nes kai kuriems pacientams palaikomojo gydymo metu gali reikėti keisti metadono dozę. Pranešta apie QT intervalo pailgėjimą ir <i>Torsade de Pointes</i> vartojant metadoną (žr. 4.4 skyrių). EKG turi būti tikrinama pradžioje ir reguliariai gydymo telapreviru metu.
buprenorfinas*	↔ buprenorfino AUC 0,96 (0,84-1,10) C _{max} 0,80 (0,69-0,93) C _{min} 1,06 (0,87-1,30)	Kartu su telapreviru vartojant buprenorfino dozės keisti nereikia.
FDE-5 INHIBITORIAI		
sildenafilis tadalafilis vardenafilis	↑ FDE-5 inhibitorių CYP3A slopinimas	Sildenafilis ar vardenafilis skirti kartu su telapreviru nerekomenduojama. Gydant erekcijos funkcijos sutrikimą, tadalafilį galima vartoti kartu atsargiai, skiriant vienkartinę ne didesnę kaip 10 mg dozę per 72 valandas, ir esant sustiprintai stebėsenai dėl su tadalafiliu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Gydant arterinę plaučių hipertenziją, sildenafilio ar tadalafilio skyrimas kartu su telapreviru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
esomeprazolas*	↔ telapreviro AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Protonų siurblio inhibitorius galima vartoti kartu nekeičiant dozės.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie INCIVO vartojimą nėščioms moterims nėra. Tyrimų su gyvūnais nepakanka, kad būtų galima nustatyti toksišką poveikį žmonių reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). INCIVO nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Kadangi INCIVO privaloma vartoti kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, su šiais vaistiniaisiais preparatais susijusios kontraindikacijos ir įspėjimai yra taikomi ir kombinuotam gydymui.

Dėl kombinuoto gydymo peginterferonu alfa ir ribavirinu, vaisingo amžiaus pacientės ir jų partneriai, taip pat pacientai ir jų partnerės privalo naudoti 2 veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo INCIVO metu. Baigus gydymą INCIVO, reikia laikytis kontracepcijos rekomendacijų kaip pateikta ribavirino preparato charakteristikų santraukoje, ir kaip aprašyta žemiau.

Hormoninius kontraceptikus galima vartoti toliau, bet jie gali būti nepatikimi INCIVO dozavimo metu ir iki dviejų mėnesių po INCIVO vartojimo nutraukimo (žr. 4.5 skyrių). Šiuo laikotarpiu vaisingo amžiaus pacientės turi naudoti du veiksmingus nehormoninius kontracepcijos metodus. Praėjus dviem

mėnesiams po gydymo INCIVO pabaigos, hormoniniai kontraceptikai vėl yra tinkami kaip vienas iš dviejų reikiamų veiksmingų kontracepcijos metodų.

Daugiau informacijos žr. ribavirino ir peginterferono alfa preparato charakteristikų santraukose.

Žindymas

Telapreviras ir jo pagrindinis metabolitas išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar telapreviras išsiskiria į motinos pieną. Kadangi dėl kombinuoto gydymo INCIVO kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu žindomiems kūdikiams yra galimos nepageidaujamos reakcijos, žindymą privaloma nutraukti prieš pradėdant gydymą. Taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

Vaisingumas

Tiriant žiurkėse, INCIVO neveikė vaisingumo ar vislumo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

INCIVO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. INCIVO poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Buvo pranešta apie kai kuriems INCIVO vartojantiems pacientams pasireiškusį apalpimą ir retinopatiją, ir jie turėtų būti atsižvelgti, vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Daugiau informacijos taip pat žr. peginterferono alfa ir ribavirino preparato charakteristikų santraukose.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendri INCIVO saugumo duomenys yra pagrįsti II ir III fazės klinikinių tyrimų (kontroliuojamų ir nekontroliuojamų), kuriuose dalyvavo 3 441 pacientas. Juriems taikytas INCIVO kombinuotas gydymas, duomenimis ir spontaniais pranešimais po vaistinio preparato patekimo į rinką.

INCIVO privalo būti vartojamas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Su šiais vaistiniais preparatais susijusias nepageidaujamas reakcijas žr. atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Mažiausiai vidutinio sunkumo (≥ 2 laipsnio) nepageidujamų reakcijų į vaistinį preparatą (NRV) dažnis buvo didesnis INCIVO grupėje negu placebo grupėje.

INCIVO/placebo gydymo fazėje dažniausiai praneštos ne mažesnio kaip 2 sunkumo laipsnio NRV INCIVO grupėje (dažnis $\geq 5,0\%$) buvo anemija, išbėrimas, niežėjimas, pykinimas ir viduriavimas. Ne mažesnio kaip 3 sunkumo laipsnio NRV, apie kurias INCIVO/placebo gydymo fazėje buvo pranešta dažniausiai, INCIVO grupėje (dažnis $\geq 1,0\%$) buvo anemija, išbėrimas, trombocitopenija, limfopenija, niežėjimas ir pykinimas.

Nepageidujamų reakcijų santrauka lentelėje

NRV į INCIVO yra pateiktos 3 lentelėje.

NRV yra pateiktos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir dažnį: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje NRV pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą INCIVO (vartotą kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu) HCV užsikrėtusiems pacientams klinikiniuose tyrimuose^a ir po vaistinio preparato patekimo į rinką		
Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą Kombinuotas gydymas INCIVO, peginterferonu alfa ir ribavirinu
Infekcijos ir infestacijos	dažni	burnos kandidamikozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	labai dažni	anemija
	dažni	trombocitopenija ^b , limfopenija ^b
Endokrininiai sutrikimai	dažni	hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažni	hiperurikemija ^b , hipokalemija ^b
	nedažni	podagra
Nervų sistemos sutrikimai	dažni	skonio pojūčio sutrikimas, apalpinimas
Akių sutrikimai	nedažni	retinopatija
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažni	pykinimas, viduriavimas, vėmimas, hemorojus, proktalgija
	dažni	išangės niežėjimas, kraujujimas iš tiesiosios žarnos, išangės įtrūkimas
	nedažni	proktitas, pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažni	hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažni	niežėjimas, bėrimas
	dažni	egzema, veido patinimas, eksfoliacinis išbėrimas
	nedažni	vaistinio preparato sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), urtikarija
	reti	SJS, TEN, daugiaformė eritema
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	nedažni	kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas ^b , prerenalinė azotemija su ar be ūminio inkstų nepakankamumo
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažni	periferinė edema, nenormalus produkto skonis

^a Placebu kontroliuojamų II ir III fazės tyrimų metu buvo surinkti apibendrinti duomenys apie 1 346 HCV užsikrėtusius pacientus.

^b Dažnis remiasi pranešimų apie nepageidaujamą reiškinį dažniais (papildomai žr. žemiau esančiame poskyryje „Laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai“).

Papildomo tyrimo (C21) duomenų analizėje kombinuoto gydymo su INCIVO 1 125 mg du kartus per parą saugumo duomenys buvo panašūs į pacientų, kurie gavo kombinuotą gydymą su INCIVO 750 mg kas 8 valandas (q8h), saugumo duomenis. Naujų saugumo duomenų nenustatyta.

Laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai

Atnaujinami mažiausiai vidutinio sunkumo (≥ 2 laipsnio) laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai, kurie pagal apibendrintus II ir III fazės placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis rodo pasunkėjimą, palyginti su pradiniais duomenimis, ir yra laikomi NRV, pastebėtomis HCV užsikrėtusiems pacientams, kurie buvo gydyti INCIVO kombinuotu gydymu, yra pateikti žemiau esančioje lentelėje.

4 lentelė. Atrinkti laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai (DAIDS^a ≥ 2 laipsnio), kurie pagal apibendrintus II ir III fazės placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis rodo pasunkėjimą, palyginti su pradiniais duomenimis, ir yra laikomi NRV, pastebėtomis HCV užsikrėtusiems pacientams, kurie buvo gydyti INCIVO kombinuotu gydymu				
		2 laipsnio	3 laipsnio	4 laipsnio
Padidėjimas^b				
	šlapimo rūgštis	17,9 % (10,1-12,0 mg/dl)	4,6 % (12,1-15,0 mg/dl)	1,1 % (> 15,0 mg/dl)
	bilirubinas	13,6 % (1,6-2,5 x VNR)	3,6 % (2,6-5,0 x VNR)	0,3 % (> 5,0 x VNR)
	bendras cholesterolis	15,4 % (6,20–7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0 % (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	mažo tankio lipoproteinas	6,9 % (4,13–4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5 % (≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	kreatininas	0,9 % (1,4-1,8 x VNR)	0,2 % (1,9-3,4 x VNR)	0 % (> 3,4 x VNR)
Sumažėjimas^b				
	hemoglobinas	27,0 % (9,0-9,9 g/dl arba bet koks sumažėjimas 3,5-4,4 g/dl)	51,1 % (7,0-9,9 g/dl arba bet koks sumažėjimas ≥4,5 g/dl)	1,1 % (< 7,0 g/dl)
	trombocitų kiekis	24,4 % (50 000–99 999/mm ³)	2,8 % (25 000–49 999/mm ³)	0,2 % (< 25 000/mm ³)
	absolūtus limfocitų kiekis	13,1 % (500–599/mm ³)	11,8 % (350-499/mm ³)	4,8 % (< 350/mm ³)
	kalis	1,6 % (2,5–2,9 mekv/l)	0 % (2,0-2,4 mekv/l)	0 % (< 2,0 mekv/l)

NA = netaikoma.

^a Apibendrintuose laboratorinių tyrimų duomenų rinkiniuose buvo naudotas AIDS lentelės skyrius suaugusių, paauglių ir vaikų nepageidaujamų reiškinių sunkumo klasifikacijai (angl., *The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events [DAIDS]*, versija 1.0, 2004 m. gruodžio mėn.).

^b Dažnis apskaičiuotas pagal pacientų skaičių kiekvienam parametru.

Dauguma laboratorinių tyrimų rodmenų 24-tą savaitę grįžo į lygmenis, pastebėtus vartojant peginterferoną alfa ir ribaviriną, išskyrus trombocitų kiekius, kurie išsilaikė žemesniuose lygmenyse už pastebėtus vartojant peginterferoną alfa ir ribaviriną iki 48 savaitės (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo rūgšties koncentracijos serume padidėjimai pasitaiko labai dažnai gydant INCIVO kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Baigus gydymą INCIVO, šlapimo rūgšties koncentracijos paprastai mažėja per kitas 8 savaites ir yra panašios į pastebėtas pacientams, vartojantiems vien peginterferoną alfa ir ribaviriną.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Taikant kombinuotą gydymą INCIVO, buvo pranešimų apie sunkias, potencialiai gyvybei pavojingas ir mirtinas odos reakcijas, įskaitant DRESS, SJS ir TEN (žr. 4.4 skyrių). II ir III fazės placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose išbėrimo bendras dažnis ir sunkumas padidėjo, kai INCIVO buvo skiriamas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Gydant INCIVO, apie išbėrimo reiškinius (visų sunkumo laipsnių) buvo pranešta 55 % pacientų, kurie gavo INCIVO kombinuotą gydymą, ir 33 % pacientų, kurie vartojo peginterferoną alfa ir ribaviriną.

Daugiau kaip 90 % išbėrimų buvo nedidelio ar vidutinio sunkumo. Išbėrimas, apie kurį pranešta taikant INCIVO kombinuotą gydymą, buvo įvertintas kaip tipiškai niežintis, egzeminis išbėrimas ir apėmė mažiau kaip 30 % kūno paviršiaus ploto. Pusė išbėrimų prasidėjo per pirmąsias 4 savaites, bet išbėrimas gali atsirasti bet kuriuo INCIVO kombinuoto gydymo metu. Esant nedideliam ar vidutinio sunkumo išbėrimui, INCIVO kombinuoto gydymo nutraukti nereikia.

Išbėrimo stebėsenos ir gydymo INCIVO, ribavirinu ir peginterferonu alfa nutraukimo rekomendacijas žr. 4.4 skyriuje. Pacientus, kuriems pasireiškia nedidelio ar vidutinio sunkumo išbėrimas, reikia stebėti dėl progresavimo požymių, tačiau progresavimas buvo nedažnas (rečiau kaip 10 %). Klinikiniuose tyrimuose daugumai pacientų buvo skirti antihistamininiai vaistiniai preparatai ir lokalaus poveikio kortikosteroidai. Išbėrimo palengvėjimas atsiranda baigus ar nutraukus INCIVO dozavimą, vis dėlto gali praeiti keletas savaičių, kol išbėrimas išnyks.

Anemija

II ir III fazės placebo kontroliuojamuose tyrimuose apie anemiją (visų sunkumo laipsnių) buvo pranešta 32,1 % pacientų, kurie gavo INCIVO kombinuotą gydymą, ir 14,8 % pacientų, kurie vartojo peginterferoną alfa ir ribaviriną. Ribavirino dozės mažinimai buvo naudoti gydant anemiją. Ribavirino dozę dėl anemijos reikėjo sumažinti 21,6 % pacientų, kuriems buvo taikytas INCIVO kombinuotas gydymas, palyginti su 9,4 % pacientų, kurie vartojo vien peginterferoną alfa ir ribaviriną. Eritropoezę skatinančių vaistinių preparatų (ESA) paprastai vartoti nebuvo leidžiama, ir jie buvo naudoti tik 1 % pacientų II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose. Placebu kontroliuojamuose II ir III fazės tyrimuose INCIVO/placebo gydymo fazės metu apie kraujo perpylimus buvo pranešta 2,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas INCIVO kombinuotas gydymas, ir 0,7 % pacientų, kurie gavo vien peginterferoną alfa ir ribaviriną. Kraujo perpylimų dažnis viso tyrimo laikotarpiu buvo atitinkamai 4,6 % ir 1,6 %. II ir III fazės placebo kontroliuojamuose tyrimuose dėl anemijos vieno INCIVO vartojimą nutraukė 1,9 % pacientų, o INCIVO kombinuotą gydymą dėl anemijos nutraukė 0,9 % pacientų, palyginti su 0,5 %, vartojančiais peginterferoną alfa ir ribaviriną (žr. 4.4 skyrių).

Išangės ir tiesiosios žarnos požymiai ir simptomai

Klinikiniuose tyrimuose dauguma šių reiškinių (pvz. hemorojus, išangės ir tiesiosios žarnos diskomfortas, išangės niežėjimas ir deginimas tiesiojoje žarnoje pojūtis) buvo nedidelio ar vidutinio sunkumo, labai nedideliu skaičiumi atvejų paskatino nutraukti gydymą ir išnyko pabaigus INCIVO dozavimą.

Pacientai, kurie taip pat yra užsikrėtę ŽIV-1

INCIVO vartojimo HCV ir ŽIV-1 užsikrėtusiems pacientams (kurie nebuvo gydomi antiretrovirusine terapija arba buvo gydomi antiretrovirusine terapija) bendri saugumo duomenys buvo panašūs į saugumo duomenis gydant vien tik HCV užsikrėtusius pacientus, išskyrus atazanavirą/ritonavirą vartojusius pacientus, kuriems dažnai pasireiškė trumpalaikis netiesioginio bilirubino koncentracijų (įskaitant 3-4 laipsnio) padidėjimas antrąją savaitę, kurios iki 12-tos savaitės grįžo beveik į pradinis rodiklius (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems persodintos kepenys, nesergantys ciroze

Bendri INCIVO saugumo duomenys anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems HCV-1 infekcija pacientams, kuriems persodintos kepenys, vartojantiems pastovias imunosupresantų takrolimuzo arba ciklosporino A dozes, bendrai buvo panašūs į INCIVO saugumo duomenis pacientams, kuriems nebuvo persodintos kepenys, nors apie anemiją buvo pranešta dažniau (55,4 %, palyginti su 32,1 % saugumo duomenų kaupimo II-III fazės tyrimų metu) gydymo INCIVO fazės metu. Norint sureguliuoti anemiją, pradedant gydymą INCIVO, buvo skirtos mažesnė pradinė ribavirino dozė (600 mg per parą). Bendrosios gydymo fazės metu ribavirino dozė buvo toliau sumažinta 36,5 % pacientų, 41,9 % taikytas gydymas ESA ir 21,6 % buvo perpiltas kraujas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius, „Imunosupresantai“).

Vaikų populiacija

INCIVO saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirtas.

Duomenų nėra.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia dokumentuota skirta INCIVO dozė yra 1 875 mg kas 8 valandas 4 paras sveikiems savanoriams. Tame tyrime, vartojant 1 875 mg kas 8 valandas, palyginti su 750 mg vartojimu kas 8 valandas, dažniau pasireiškė šie dažni nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, galvos skausmas, viduriavimas, sumažėjęs apetitas, skonio pojūčio sutrikimas ir vėmimas.

Specifinio priešnuodžio perdozavus INCIVO nėra. INCIVO perdozavimo gydymas susideda iš įprastinių palaikomųjų priemonių, įskaitant gyvybinių funkcijų stebėseną ir paciento klinikinės būklės stebėjimą. Jeigu reikia, neabsorbuotą veikliąją medžiagą galima pašalinti sukelti vėmimą arba plaunant skrandį. Skrandį galima plauti tik tuo atveju, jeigu tai padaryti galima per vieną valandą po vaistinio preparato nurijimo. Galima taip skirti aktyvintosios anglies padėti pašalinti neabsorbuotą veikliąją medžiagą.

Ar telapreviras yra pašalinamas iš organizmo peritoninės dializės ar hemodializės metu, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tiesioginio poveikio priešvirusiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AE11.

Veikimo mechanizmas

Telapreviras yra HCV NS3•4A serino proteazės, kuri yra būtina viruso replikacijai, inhibitorius.

Tyrimai *in vitro*

Telapreviro aktyvumas prieš HCV

HCV 1b porūšio replikono mėginio telapreviro IC₅₀ prieš laukinių rūšių HCV buvo 0,354 μmol, ir buvo panašūs į 1a porūšio infekcinio viruso mėginio IC₅₀ (0,28 μmol).

Atsparumas

HCV variantai, susiję su virusologiniu nepakankamumu gydymo metu ar atkryčiu, buvo įvertinti replikono mėginioose pagal mutagenezę nustatytose vietose. Variantai V36A/M, T54A/S, R155K/T ir A156S suteikė mažesnes atsparumo telaprevirui *in vitro* koncentracijas (telapreviro IC₅₀ padidėjimas 3-25 kartais), o A156V/T ir V36M+R155K variantai suteikė didesnes atsparumo telaprevirui *in vitro* koncentracijas (telapreviro IC₅₀ padidėjimas > 25 kartus). Replikono variantai, gauti iš pacientų iš kitų šalių, parodė panašius rezultatus.

Telaprevirui atsparių variantų replikacijos *in vitro* pajėgumas buvo mažesnis nei laukinių rūšių virusų.

Kryžminis atsparumas

Telaprevirui atsparūs variantai buvo tirti dėl kryžminio atsparumo proteazės inhibitoriams HCV replikono sistemoje. Replikonai su pavieniais pakeitimais 155 ar 156 pozicijose, ir dvigubi variantai su pakeitimais likusiose 36 ir 155 pozicijose, parodė kryžminį atsparumą visiems proteazės inhibitoriams tiriant plačiose jautrumo ribose. Visi tirti telaprevirui atsparūs variantai išliko pilnai jautrūs interferonui alfa, ribavirinui ir HCV nukleozidų bei nenukležidų polimerazės inhibitoriams replikono sistemoje. Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientų, kuriems gydymas, kurio pagrindą sudarė HCV NS3-4A proteazės inhibitorius, toks kaip telapreviras, buvo nesėkmingas, pakartotinė gydymą nėra, ir nėra duomenų apie pakartotinius gydymo telapreviru kursus.

Klinikiniai virusologiniai tyrimai

II ir III fazės klinikiniuose telapreviro tyrimuose anksčiau negydyti pacientai ir anksčiau nesėkmingai gydyti pacientai, kuriems tyrimo pradžioje (prieš gydymą) buvo nustatyti telaprevirui atsparūs variantai, pasitaikė retai (V36M, T54A ir R155K < 1 % ir T54S - 2,7 %). Vyraujantis pradinis atsparumas telaprevirui netrukdo sėkmingai gydyti telapreviru, peginterferonu alfa ir ribavirinu. Tikėtina, kad pradinių telaprevirui atsparių variantų poveikis pradžioje yra didžiausias pacientams su prastu atsaku į interferoną, pavyzdžiui, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako.

Iš viso 215 iš 1 169 pacientų, gydytų pagal T12/PR planą III fazės klinikiniame tyrime, pasireiškė virusologinis nepakankamumas gydymo metu (n = 125) arba atkrytis (n = 90). Remiantis šiuo 215 pacientų populiacijos HCV sekos analizėmis, telaprevirui atsparių HCV variantų atsiradimas buvo nustatytas 105 (84 %) pacientams, kuriems pasireiškė virusologinis nepakankamumas, ir 55 (61 %) pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis, o laukinių rūšių virusas buvo aptiktas 15 (12 %) pacientams, kuriems pasireiškė virusologinis nepakankamumas, ir 24 (27 %) pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis. 16 (7 %) pacientų duomenų apie HCV seką nebuvo. Telaprevirui atsparių variantų sekos analizės nustatė pakeitimus 4 pozicijose NS3-4A proteazės srityje, atitinkančius telapreviro veikimo mechanizmą (V36A/M, T54A/S, R155K/T ir A156S/T/V). Trečios fazės C211 klinikiniame tyrime skirtumo tarp atsiradusių variantų tipų pacientams, vartojusiems 1 125 mg telapreviro du kartus per parą (2 x d.), ir pacientams, vartojusiems 750 mg telapreviro kas aštuonias valandas (q8h), nebuvo. Gydymo nesėkmės metu telaprevirui atsparūs variantai buvo nustatyti panašiai daliai pacientų abiejose gydymo grupėse. Virusologinis nepakankamumas gydymo telapreviru metu daugiausia buvo susijęs su didesnio atsparumo lygmens variantais, o atkrytis daugiausia buvo susijęs su mažesnio atsparumo lygmens variantais ar laukinių rūšių virusu.

Pacientai, užsikrėtę 1a genotipo HCV, daugiausia turėjo pavienius V36M ir R155K variantus ir jų derinius, tuo tarpu pacientai, užsikrėtę 1b genotipo HCV, daugiausia turėjo V36A, T54A/S ir A156S/T/V variantus. Šis skirtumas yra greičiausiai dėl didesnio 1b genotipo, palyginti su 1a genotipu, genetinio barjero V36M ir R155K pakeitimams. Tarp telapreviru gydytų pacientų virusologinis nepakankamumas gydymo metu buvo dažnesnis pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo nei 1b genotipo virusais, grupėje ir buvo dažnesnis pacientams, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako, nei pacientams kitose populiacijose (anksčiau negydytiems pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis arba anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, žr. 5.1 skyriuje po skyrius „Klinikinė patirtis“, „Veiksmingumas anksčiau gydytiems suaugusiesiems“).

Atsparumo duomenys, gauti tyrime HPC3008, kuriame dalyvavo pacientai, užsikrėtę ir HCV, ir ŽIV-1, buvo panašūs į pacientų, užsikrėtusių vien tik HCV.

Atsparumo duomenys, gauti HPC3006 tyrime, kuriame dalyvavo negydyti ir gydyti HCV-1 užsikrėtę pacientai, kuriems buvo persodintos kepenys, vartojantys pastovias imunosupresantų takrolimuzo arba ciklosporino A dozes, metu, buvo panašūs į atsparumo duomenis, gautus tiriant HCV užsikrėtusius pacientus, kuriems nebuvo persodintos kepenys.

INCIVO gydytų pacientų, kurie nepasiekė IVA, tolimesnė analizė parodė, kad, baigus gydymą telapreviru, laukinių rūšių virusu užsikrėtusių pacientų populiacija padidėjo ir telaprevirui atsparių variantų, po kurio laiko nebuvo aptinkama. Iš bendrai 255 anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų pacientų III fazės tyrimuose 108, 111 ir C216, kuriems gydymo metu atsirado telaprevirui atsparūs variantai, 152 (60 %) pacientams vėliau atsparių variantų populiacijos sekos nustatymo būdu nebuvo aptikta (10 mėnesių stebėjimo mediana). Iš 393 atsparių variantų, nustatytų 255 pacientams, 68 % varianto NS3-36, 84 % varianto NS3-54, 59 % varianto NS3-155, 86 % varianto NS3-156 ir 52 % varianto NS3-36M+NS3-155K vėliau nebuvo aptikta.

98 anksčiau negydytų pacientų ir anksčiau nesėkmingai gydytų pacientų, kurie buvo gydyti INCIVO II ar III fazės tyrime ir nepasiekė IVA, stebėjimo tyrime telaprevirui atsparių variantų vėliau nebuvo aptikta 85 % (83 iš 98) pacientų (27,5 mėnesių stebėjimo mediana). Pacientams, kuriems populiacijos sekos nustatymo būdu buvo nustatyti laukinių rūšių HCV (n = 20), potipio klonų sekos nustatymo analizė, palyginus atsparių variantų dažnį prieš pradėdant gydymą telapreviru ir stebėjimo metu,

parodė, kad visiems pacientams HCV variantų populiacija grįžo į prieš gydymą buvusius lygmenis. Medianinis laikotarpis, per kurį telaprevirui atsparūs variantai tampa neaptinkami populiacijos sekos nustatymo būdu, buvo ilgesnis NS3-36 (6 mėnesiai), NS3-155 (9 mėnesiai) ir NS3-36M+NS3-155K (12 mėnesių) variantų, kurie daugiausia buvo stebėti pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo virusais, nei NS3-54 (2 mėnesiai) ir NS3-156 (3 mėnesiai) variantų, kurie daugiausia buvo stebėti pacientams, užsikrėtusiems 1b genotipo virusais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

INCIVO veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems nustatytas 1 genotipo lėtinis hepatitas C, buvo įvertintas keturiuose III fazės tyrimuose: 3 tyrimuose, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti pacientai, ir 1 tyrime, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti pacientai (kuriems pasireiškė atkrytis, dalinis atsakas arba nebuvo jokio atsako). Šiuose tyrimuose (108, 111 ir C216) dalyvavę pacientai sirgo kompensuota kepenų liga, jų HCV RNR koncentracijos buvo aptinkamos, o kepenų histopatologija atitiko lėtinį hepatitą C. Jeigu nebuvo nurodyta kitaip, INCIVO buvo skirtas 750 mg kas 8 valandas doze (q8h), peginterferono alfa-2a dozė buvo 180 µg per savaitę ir ribavirino dozė buvo 1 000 mg per parą (pacientams, kurių kūno svoris buvo < 75 kg) arba 1 200 mg per parą (pacientams, kurių kūno svoris buvo ≥ 75 kg). HCV RNR koncentracijos plazmoje buvo išmatuotos naudojant COBAS[®] TaqMan[®] HCV mėginį (versija 2.0), skirtą naudoti su labai gryna sistema (angl., *High Pure System*). Mėginys turėjo 25 TV/ml apatinę kiekybinio nustatymo ribą.

III fazės klinikinių tyrimų (108, 111 ir C216) baigčių aprašyme IVA, kuris laikomas virusologiniu išgijimu, buvo apibūdintas remiantis HCV RNR įvertinimu tyrimo 72-os savaitės vizito laikotarpiu, naudojant paskutinį matavimą šiuo laikotarpiu. Trūkstant 72-os savaitės laikotarpio duomenų, buvo naudoti paskutiniai nuo 12-tos savaitės HCV RNR stebėjimo duomenys. Be to, nustatant IVA, buvo naudota 25 TV/ml kiekybinio įvertinimo riba.

III fazės klinikinių tyrimų C211, HPC3008 ir HPC3006 rezultatų aprašymuose IVA12, kuris laikomas virusologiniu išgijimu, buvo apibūdintas remiantis HCV RNR koncentracija, mažesne už kiekybinio įvertinimo ribą (25 TV/ml), naudojant paskutiniojo tyrimo per 12 savaičių po planuotos gydymo pabaigos metu duomenis.

Veiksmingumas anksčiau negydytiems suaugusiems

Tyrimas C211

Tyrimas C211 buvo atsitiktinių imčių tyrimas III fazės tyrimas, atliktas su anksčiau negydytais pacientais, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į vieną iš dviejų gydymo grupių: INCIVO 750 mg kas aštuonias valandas [T12(q8h)/PR] arba INCIVO 1 125 mg du kartus per parą [T12(2 x d.)/PR] kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu. Svarbiausias tikslas buvo parodyti, kad gydymas pagal planą T12(2 x d.)/PR yra ne blogesnis už gydymą pagal planą T12(q8h)/PR. Visi pacientai gavo 12 savaičių gydymą INCIVO kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu. Dvyliką savaitę INCIVO vartojimas buvo baigtas, ir pacientai tęsė gydymą peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu. Bendra gydymo trukmė buvo nustatyta remiantis pacientų individualiu virusologiniu atsaku gydymo metu. Jeigu 4-ą savaitę pacientui buvo pasiekta neišmatuojama HCV RNR koncentracija (taikinyš neaptiktas), bendra gydymo trukmė buvo 24 savaitės. Kitais atvejais bendra gydymo trukmė buvo 48 savaitės.

Į tyrimą įtrauktų 740 pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (kitimo sritis nuo 18 iki 70), 60 % pacientų buvo vyrai, 21 % kūno masės indeksas buvo ≥ 30 kg/m², 5 % tiriamųjų buvo juodaodžiai, 2 % – azijiečiai, 85 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ≥ 800 000 TV/ml, 15 % buvo diagnozuota tiltinė kepenų fibrozė, 14 % – cirozė, 57 % – HCV 1a genotipas ir 43 % – HCV 1b genotipas.

IVA12 dažnis gydymo pagal planą T12(2 x d.)/PR grupėje buvo 74 % (274 iš 369), palyginti su 73 % (270 iš 371) T12(q8h)/PR grupėje (skirtumo 95 % pasikliautinis intervalas: -4,9 %, 12,0 %). Apatinė 95 % PI riba (-4,9 %) buvo didesnė už prieš tyrimą numatytą ne blogesnio rezultato -11 % ribą ir todėl buvo įrodyta, kad gydymas pagal planą T12(2 x d.)/PR yra ne blogesnis už gydymą pagal planą T12(q8h)/PR. 5 lentelėje yra parodytas atsako dažnis T12(2 x d.)/PR grupėje ir T12(q8h)/PR grupėje.

5 lentelė. Atsako dažniai (tyrimas C211)		
Gydymo rezultatas	T12(2 x d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IVA12	74 % (274/369)	73 % (270/371)
Neaptinkama HCV RNR (taikiny s neaptiktas) 4-tą savaitę ^a	69 % (256/369)	67 % (250/371)
Neaptinkama HCV RNR (taikiny s neaptiktas) 4-tą ir 12-tą savaitėmis	66 % (244/369)	63 % (234/371)
IVA pacientams, kuriems buvo neaptinkama HCV RNR (taikiny s neaptiktas) 4-ą ir 12-tą savaitėmis	89 % (218/244)	89 % (209/234)
IVA pacientams, kuriems nebuvo pasiekta neaptinkama HCV RNR koncentracija (taikiny s neaptiktas) 4-tą ir 12-tą savaitėmis	45 % (56/125)	45 % (61/137)
Pacientai, kuriems nebuvo IVA	26 % (95/369)	27 % (101/371)
Virusologinis nepakankamumas gydymo metu ^b	10 % (38/369)	10 % (36/371)
Atkrytis ^c	8 % (23/300)	6 % (19/293)
Kita ^d	9 % (34/369)	12 % (46/371)

T12(2 x d.)/PR: 12 savaičių gydymo INCIVO 1 125 mg du kartus per parą kartu su gydymu peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 arba 48 savaites.

T12(q8h)/PR: 12 savaičių gydymo INCIVO 750 mg kas 8 valandas kartu su gydymu peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 arba 48 savaites.

^a Pacientai, kuriuos planuota gydyti iš viso 24 savaites.

^b Virusologinis nepakankamumas gydymo metu apima pacientus, kurie pažeidė protokole apibūdintą virusologinio veiksmingumo išnykimo taisyklę ir (arba) pasireiškė virusinis proveržis.

^c Atkrytis apibūdintas, kaip mažesnė nei 25 TV/ml HCV RNR koncentracija planuotos gydymo pabaigos metu, o vėliau IVA sekimo laikotarpiu paskutiniojo stebėjimo metu išmatuota \geq 25 TV/ml HCV RNR koncentracija. Apskaičiuojant atkryčio dažnį, vardiklis rodo pacientų, kuriems pasireiškė atakos gydymo pabaigoje (HCV RNR < 25 TV/ml), skaičių.

^d Kiti apima pacientus, kurių HCV RNR buvo išmatuojama planuotos gydymo pabaigos metu, bet kurie nepatyrė virusinio proveržio, ir pacientus, kuriems nėra IVA įvertinimo per planuotą sekimo laikotarpį.

6 lentelėje nurodyti IVA dažniai, atsižvelgiant į IL28B genotipą ir kepenų fibrozės stadiją prieš pradedant gydymą.

6 lentelė. IVA dažniai pacientų pogrupiuose (tyrimas C211)		
Pogrupis	T12(2 x d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B genotipas		
CC	92 % (97/105)	87 % (92/106)
CT	67 % (139/206)	68 % (141/208)
TT	66 % (38/58)	65 % (37/57)
Pradinė kepenų fibrozė		
Fibrozės nėra arba minimali fibrozė	80 % (138/172)	79 % (140/177)
Vartų fibrozė	79 % (75/95)	80 % (68/85)
Tiltinė fibrozė	67 % (32/48)	64 % (38/59)
Cirozė	54 % (29/54)	49 % (24/49)

T12(2 x d.)/PR: 12 savaičių gydymo INCIVO 1 125 mg du kartus per parą kartu su gydymu peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 arba 48 savaites.

T12(q8h)/PR: 12 savaičių gydymo INCIVO 750 mg kas 8 valandas kartu su gydymu peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 arba 48 savaites.

Tyrimas 108 (ADVANCE)

Tyrimas 108 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių, placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti pacientai. INCIVO buvo skirtas pirmąsias 8 gydymo savaites (T8/PR gydymo planas) arba pirmąsias 12 gydymo savaičių (T12/PR gydymo

planas) kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 arba 48 savaites. Pacientai, kuriems 4-tą ir 12-tą savaitėmis HCV RNR nebuvo aptinkama (taikinyš neaptiktas), buvo gydyti peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 savaites, o pacientai, kuriems nebuvo neaptinkama HCV RNR (taikinyš neaptiktas) 4-tą ir 12-tą savaitėmis, peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu buvo gydyti 48 savaites. Kontrolinis gydymo planas (Pbo/PR) turėjo pastovų 48 savaičių gydymo laikotarpį, vartojant telaprevirą atitinkantį placebo pirmąsias 12 savaičių bei peginterferoną alfa-2a ir ribaviriną 48 savaites.

1 088 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 49 metai (ribos nuo 18 iki 69 metų), 58 % pacientų buvo vyrai, 23 % pacientų kūno masės indeksas buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 9 % pacientų buvo juodaodžiai, 11 % – iš ispaniškai kalbančių šalių arba iš Centrinės/Pietų Amerikos kilę amerikiečiai, 77 % pacientų pradinės HCV RNR koncentracijos buvo $\geq 800\,000 \text{ TV/ml}$, 15 % buvo diagnozuota tiltinė fibrozė, 6 % buvo diagnozuota cirozė, 59 % turėjo 1a genotipo HCV ir 40 % buvo 1b genotipo HCV.

IVA dažnis T12/PR grupėje buvo 72 % (261 iš 364) ($p < 0,0001$, palyginti su Pbo/PR48 grupe). 7 lentelėje parodyti atsako dažniai gydymo pagal rekomenduojamą T12/PR planą ir Pbo/PR48 planą grupėse.

Gydymo baigtis	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
IVA ^a	79 % (285/363) (74 %, 85 %) ^b	46 % (166/361) (41 %, 51 %) ^b
Neaptinkama HCV RNR (taikinyš neaptiktas) 4-tą ir 12-tą savaitėmis (eRVR)	58 % (212/363)	8 % (29/361)
IVA pacientams su eRVR	92 % (195/212)	93 % (27/29)
Be eRVR	42 % (151/363)	92 % (332/361)
IVA pacientams be eRVR	60 % (90/151)	42 % (139/332)
HCV RNR < 25 TV/ml gydymo pabaigoje	82 % (299/363)	62 % (225/361)
Atkrytis	4 % (13/299)	26 % (58/225)

T12/PR: INCIVO 12 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 arba 48 savaites.

Pbo/PR: placebo 12 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites.

^a $p < 0,0001$, T12/PR palyginti su Pbo/PR48. IVA dažnių skirtumas (95 % pasikliautinis intervalas) tarp T12/PR ir Pbo/PR grupių buvo 33 (26, 39).

^b 95 % pasikliautinis intervalas

IVA dažniai buvo didesni absoliutus skirtumas mažiausiai 28 %) T12/PR grupėje nei Pbo/PR48 grupėje pogrupiuose pagal lytį, amžių, rasę, etninę priklausomybę, kūno masės indeksą, HCV genotipo porūšį, pradinę HCV RNR koncentraciją (< 800 000, $\geq 800\,000 \text{ TV/ml}$) ir kepenų fibrozės laipsnį. 8 lentelėje parodyti IVA dažniai pacientų pogrupiuose.

Pogrūpis	T12/PR	Pbo/PR
Vyrai	78 % (166/214)	46 % (97/211)
Nuo 45 iki ≤ 65 metų	73 % (157/214)	39 % (85/216)
Juodaodžiai	62 % (16/26)	29 % (8/28)
Lotynų amerikiečiai	77 % (27/35)	39 % (15/38)
KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	73 % (56/77)	44 % (38/87)
Pradinė HCV RNR koncentracija $\geq 800\,000 \text{ TV/ml}$	77 % (215/281)	39 % (109/279)
1a genotipo HCV	75 % (162/217)	43 % (90/210)
1b genotipo HCV	84 % (119/142)	51 % (76/149)
Pradinė kepenų fibrozė		
Fibrozės nėra, minimali fibrozė arba vartų fibrozė	82 % (237/290)	49 % (140/288)

Tiltinė fibrozė	63 % (33/52)	35 % (18/52)
Cirozė	71 % (15/21)	38 % (8/21)

T12/PR: INCIVO 12 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 arba 48 savaites.

Pbo/PR: placebo 12 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites.

Tyrimas 111 (ILLUMINATE)

Tyrimas 111 buvo III fazės atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti pacientai. Tyrimas buvo sudarytas, kad būtų galima palyginti IVA dažnius pacientams su neaptinkama HCV RNR (taikinyse neaptiktas) 4-tą ir 12-tą savaitę, kurie buvo gydyti INCIVO 12 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 savaites (T12/PR24 gydymo planas) arba 48 savaites (T12/PR48 gydymo planas). Pacientai, kurių HCV RNR 4-tą ir 12-tą savaitę buvo neaptinkama (taikinyse neaptiktas), 20-tą savaitę atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose 24 arba 48 savaites buvo gydyti peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu. Pirminis vertinimas buvo neblogesnio poveikio įvertinimas, naudojant -10,5 % ribą, 24 savaičių gydymo plano palyginti su 48 savaičių gydymo planu pacientams, kurių HCV RNR 4-tą ir 12-tą savaitę buvo neaptinkama (taikinyse neaptiktas).

540 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (ribos nuo 19 iki 70 metų), 60 % pacientų buvo vyrai, 32 % kūno masės indeksas buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 14 % pacientų buvo juodaodžiai, 10 % – iš ispaniškai kalbančių šalių arba iš Centrinės/Pietų Amerikos kilę amerikiečiai, 82 % pacientų pradinės HCV RNR koncentracijos buvo $> 800\,000 \text{ TV/ml}$, 16 % buvo diagnozuota tiltinė fibrozė, 11 % buvo diagnozuota cirozė, 72 % turėjo 1a genotipo HCV ir 27 % buvo 1b genotipo HCV.

Iš viso 352 (65 %) pacientų HCV RNR 4-tą ir 12-tą savaitę buvo neaptinkama (taikinyse neaptiktas). 9 lentelėje parodyti atsako dažniai. Pacientams, kurių HCV RNR 4-tą ir 12-tą savaitę buvo neaptinkama (taikinyse neaptiktas), pratęsus gydymą peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu iki 48 savaičių, papildomos naudos nenustatyta (IVA dažnių skirtumas 2 %, 95 % pasikliautinis intervalas: -4 %, 8 %).

9 lentelė. Atsako dažniai (tyrimas 111)			
Gydymo baigtis	Pacientai, kurių HCV RNR 4-tą ir 12-tą savaitėmis buvo neaptinkama (taikinyse neaptiktas)		T12/PR Visi pacientai ^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
IVA	72 % (149/162) (87 %, 96 %) ^b	90 % (144/160) (84 %, 94 %) ^b	74 % (398/540) (70 %, 77 %) ^b
HCV RNR < 25 TV/ml gydymo pabaigoje	98 % (159/162)	93 % (149/160)	79 % (424/540)
Atkrytis	6 % (10/159)	1 % (2/149)	4 % (19/424)

T12/PR24: INCIVO 12 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 savaites.

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

^a Visi pacientai apima 322 pacientus, kuriems 4-tą ir 12-tą savaitėmis buvo neaptinkama HCV RNR (taikinyse neaptiktas), ir 218 kitų tyrimų metu gydytų pacientų (tyrime 118 gydytų, kuriems 4-tą ir 12-tą savaitėmis nebuvo neaptinkama HCV RNR (taikinyse neaptiktas), ir tyrime 100 gydytų, kurie nutraukė tyrimą prieš 20-tą savaitę, kai įvyko randomizacija).

^b 95 % pasikliautinis intervalas.

IVA dažnis juodaodžiams pacientams buvo 62 % (45 iš 73). 10 lentelėje parodyti IVA dažniai pagal pradinį kepenų fibrozės laipsnį.

10 lentelė. IVA dažniai pagal pradinį kepenų fibrozės laipsnį (tyrimas 111)			
Pogrupis	Pacientai, kurių HCV RNR 4-tą ir 12-tą savaitėmis buvo neaptinkama (taikinyš neaptiktas)		T12/PR Visi pacientai ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Fibrozės nėra, minimali fibrozė arba vartų fibrozė	96 % (119/124)	91 % (115/127)	77 % (302/391)
Tiltinė fibrozė	95 % (19/20)	86 % (18/21)	74 % (65/88)
Cirozė	61 % (11/18)	92 % (11/12)	51 % (31/61)

T12/PR24: INCIVO 12 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 24 savaites.

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

^a Visi pacientai apima 322 pacientus, kuriems 4-tą ir 12-tą savaitėmis buvo neaptinkama HCV RNR (taikinyš neaptiktas), ir 218 kitų tyrimų metu gydytų pacientų (tyrime 118 gydytų, kuriems 4-tą ir 12-tą savaitėmis neaptinkama HCV RNR (taikinyš neaptiktas), ir tyrime 100 gydytų, kurie nutraukė tyrimą prieš 20-tą savaitę, kai įvyko randomizacija).

Veiksmingumas anksčiau gydytiems suaugusiesiems

Tyrimas C216 (REALIZE)

Tyrimas C216 buvo atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie nepasiekė IVA anksčiau gydant peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu arba peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis (pacientai, kurių HCV RNR buvo neaptinkama gydymo pagal planą, kurio pagrindą sudarė pegiliuotas interferonas, pabaigoje, bet kurių HCV RNR buvo aptinkama 24 savaičių stebėjimo po gydymo laikotarpio metu), ir pacientai, kuriems anksčiau atsako nebuvo (pacientai, kuriems nebuvo neaptinkama HCV RNR ankstesnio ne trumpesnio kaip 12 gydymo savaičių gydymo kurso metu arba jo pabaigoje). Pacientų, kuriems nebuvo atsako, populiacija sudarė 2 pogrupiai: pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas (2 log₁₀ arba didesnis HCV RNR koncentracijos sumažėjimas 12-tą savaitę, bet nepasiekė neaptinkamos HCV RNR gydymo peginterferonu ir ribavirinu pabaigoje) ir kuriems nebuvo jokio atsako (mažesnis kaip 2 log₁₀ HCV RNR koncentracijos sumažėjimas 12-tą ankstesnio gydymo peginterferonu ir ribavirinu savaitę).

Pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į vieną iš trijų gydymo grupių: pradedant tuo pat metu (T12/PR48): INCIVO nuo pirmos paros iki 12-tos savaitės; pradedant vėliau (T12(DS)/PR48): INCIVO nuo 5 iki 16-tos savaitės; Pbo/PR48: placebo iki 16-tos savaitės. Visuose gydymo planuose gydymas peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu truko 48 savaites.

662 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (ribos nuo 21 iki 70 metų). 70 % pacientų buvo vyrai, 26 % kūno masės indeksas buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 5 % pacientų buvo juodaodžiai, 11 % – iš ispaniškai kalbančių šalių arba iš Centrinės/Pietų Amerikos kilę amerikiečiai, 89 % pacientų pradinės HCV RNR koncentracijos buvo $> 800\,000 \text{ TV/ml}$, 22 % buvo diagnozuota tiltinė fibrozė, 26 % buvo diagnozuota cirozė, 54 % turėjo 1a genotipo HCV ir 46 % buvo 1b genotipo HCV.

IVA dažniai T12(DS)/PR grupėje buvo 88 % (124 iš 141) pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis, 36 % (27 iš 48) pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, ir 33 % (25 iš 75) pacientų, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako. 11 lentelėje parodyti atsako dažniai rekomenduojamo gydymo pradedant gydyti tuo pačiu metu (T12/PR48) ir Pbo/PR48 grupėse.

11 lentelė. Atsako dažniai (tyrimas C216)		
Gydymo baigtis	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
IVA		
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis ^a	84 % (122/145) (77 %, 90 %) ^b	22 % (15/68) (13 %, 34 %) ^b
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas ^a	61 % (30/49) (46 %, 75 %) ^b	15 % (4/27) (4 %, 34 %) ^b

Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako ^a	31 % (22/72) (20 %, 43 %) ^b	5 % (2/37) (1 %, 18 %) ^b
HCV RNR < 25 TV/ml gydymo pabaigoje		
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis	87 % (126/145)	63 % (43/68)
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas	73 % (36/49)	15 % (4/27)
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo atsako	39 % (28/72)	11 % (4/37)
Atkrytis		
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis	3 % (4/126)	63 % (27/43)
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas	17 % (6/36)	0 % (0/4)
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo atsako	21 % (6/28)	50 % (2/4)

T12/PR48: INCIVO 12 savaičių, vėliau placebo 4 savaites, kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites.

Pbo/PR48: placebo 16 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites.

^a $p < 0,001$, T12/PR, palyginti su Pbo/PR48. IVA dažnių skirtumas (95 % pasikliautinis intervalas) tarp T12/PR ir Pbo/PR grupių buvo 63 (51, 74) pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis, 46 (27, 65) pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, ir 26 (13, 39) pacientams, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako.

^b 95 % pasikliautinis intervalas.

Visose tyrimo populiacijose (pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis, pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, ir pacientų, kuriems nebuvo jokio atsako), IVA dažniai buvo didesni T12/PR grupėje, palyginti su Pbo/PR48 grupe pogrupoje pagal lytį, amžių, rasę, etninę priklausomybę, kūno masės indeksą, HCV genotipo nesūsi pradinę HCV RNR koncentraciją ir kepenų fibrozės laipsnį. 12 lentelėje parodyti IVA dažniai pagal kepenų fibrozės laipsnį.

12 lentelė. IVA dažniai pagal pradinį kepenų fibrozės laipsnį (tyrimas C216)		
Kepenų fibrozės laipsnis	T12/PR	Pbo/PR48
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis		
Fibrozės nėra, minimali fibrozė arba vartų fibrozė	84 % (68/81)	32 % (12/38)
Tiltinė fibrozė	86 % (31/36)	13 % (2/15)
Cirozė	82 % (23/28)	7 % (1/15)
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas		
Fibrozės nėra, minimali fibrozė arba vartų fibrozė	79 % (19/24)	18 % (3/17)
Tiltinė fibrozė	71 % (5/7)	0 % (0/5)
Cirozė	33 % (6/18)	20 % (1/5)
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako		
Fibrozės nėra, minimali fibrozė arba vartų fibrozė	31 % (9/29)	6 % (1/18)
Tiltinė fibrozė	47 % (8/17)	0 % (0/9)
Cirozė	19 % (5/26)	10 % (1/10)

T12/PR48: INCIVO 12 savaičių, vėliau placebo 4 savaites, kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites.

Pbo/PR48: placebo 16 savaičių kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu 48 savaites.

13 lentelėje yra parodyti IVA dažniai pagal atsaką 4-tą savaitę ($< 1 \log_{10}$ arba $\geq 1 \log_{10}$ HCV RNR sumažėjimas) pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, ir pacientams, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako, T12(DS)/PR grupėje.

13 lentelė. IVA dažniai pagal atsaką 4-tą savaitę (< 1 log₁₀ arba ≥ 1 log₁₀ sumažėjimas) T12(DS)/PR48 grupėje (tyrimas C216)		
Atsakas į ankstesnį gydymą	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	< 1 log₁₀ HCV RNR sumažėjimas 4-tą savaitę	≥ 1 log₁₀ HCV RNR sumažėjimas 4-tą savaitę
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas	56 % (10/18)	63 % (17/27)
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako	15 % (6/41)	54 % (15/28)

^a Įtraukti tik tų pacientų duomenys, kuriems 4-tą savaitę buvo rasta HCV RNR.

Tyrimas 106 ir tyrimas 107

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

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

Peginterferono alfa-2a ar -2b vartojimas

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

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

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

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

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

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

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

^a Skirtumo 95 % pasikliautinis intervalas buvo (-10,8, 12,1)

^b Vardiklis buvo pacientų su neaptinkama HCV RNR (taikinyš neaptiktas) gydymo pabaigoje skaičius.

Ilgalaikio veiksmingumo duomenys

Tyrimas 112 (EXTEND)

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

Veiksmingumas HCV / ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems pacientams

Tyrimas 110

Tyrimas 110 buvo II fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas tyrimas. Jame dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuota lėtinė 1 genotipo HCV ir ŽIV infekcija, ir kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo hepatito C. Pacientai arba nebuvo gydomi antiretrovirusine terapija (CD4 kiekis ≥ 500 ląstelių/mm³), arba jiems buvo stabili kontroliuojama ŽIV būklė (ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, CD4 kiekis ≥ 300 ląstelių/mm³) gydant efavirenzu arba atazanaviru/ritonaviru kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir emtricitabinu ar lamivudinu. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta 12 savaičių vartoti INCIVO (750 mg kas 8 valandas, jeigu buvo vartojamas kartu su atazanaviru/ritonaviru, tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir emtricitabinu ar lamivudinu, arba 1 125 mg kas 8 valandas, jeigu buvo vartojamas kartu su efavirenzu, tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir emtricitabinu) arba placebo. Visi pacientai vartojo peginterferoną alfa-2a ir ribaviriną 48 savaites. Penkiasdešimt penki iš 60 pacientų vartojo pastovią 800 mg per parą ribavirino dozę, o kiti 5 pacientai vartojo pagal kūno masę apskaičiuotą ribavirino dozę. Tyrimo pradžioje T12/PR48 grupėje 3 (8 %) pacientų buvo diagnozuota tiltinė fibrozė ir 2 (5 %) pacientams – cirozė. Pbo/PR grupėje 2 (9 %) pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta tiltinė fibrozė, ir nebuvo pacientų, kuriems tyrimo pradžioje būtų buvusi diagnozuota cirozė. 15 lentelėje yra parodyti atsako dažniai T12/PR48 ir Pbo/PR grupėse. Atsako dažnis Pbo/PR grupėje buvo didesnis nei stebėtas kituose peginterferono dvigubos terapijos klinikiniuose tyrimuose (istoriniai IVA dažniai < 36 %).

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

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

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

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

Tyrimas HCV3008

Tyrimas HCV3008 buvo atviras IIIb fazės tyrimas, atliktas su pacientais, užsikrėtusiais ir lėtine 1-ojo genotipo HCV infekcija, ir ŽIV-1 infekcija, kurie pirmiau nebuvo gydyti nuo hepatito C arba kurie nepasiekė IVA ankstesnio gydymo peginterferonu alfa (2a ar 2b) ir ribavirinu metu (įskaitant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis, pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, ir pacientus, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako). Atrankos metu pacientų ŽIV-1 RNR koncentracijos turėjo būti < 50 kopijų/ml, o CD4 kiekis > 300 ląstelių/mm³. Pacientai vartojo INCIVO 750 mg dozę kas 8 valandas, išskyrus pacientus, gydomus pagal planą su efavirenzu, kurie vartojo INCIVO 1 125 mg dozę kas 8 valandas. Anksčiau negydyti pacientai ar anksčiau atkrytį patyrę pacientai, kuriems nebuvo cirozės ir kurie pasiekė pailgintą greitą virusologinį atsaką (pGVA), 12 savaičių buvo gydyti INCIVO kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu, o kitas 12 savaičių gydyti peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu (bendra gydymo trukmė 24 savaitės). Anksčiau negydyti pacientai ir anksčiau atkrytį patyrę pacientai, kurie nepasiekė pGVA, pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas, pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako, ir visi ciroze sergantys pacientai 12 savaičių buvo gydyti INCIVO kartu su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu, o kitas 36 savaites buvo gydyti peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu (bendra gydymo trukmė 48 savaitės). Visi

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

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

162 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 46 metai (kitimo sritis nuo 20 iki 67 metų), 78,4 % pacientų buvo vyriškos lyties, 6,8 % kūno masės indeksas buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 4,3 % buvo juodaodžiai, 1,9 % buvo azijiečiai, 87,0 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo $\geq 800\,000 \text{ TV/ml}$, 17,3 % buvo diagnozuota tiltinė fibrozė, 13,0 % buvo diagnozuota cirozė, 65,6 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV, 33,8 % buvo užsikrėtę 1b genotipo HCV, 39,5 % (n = 64) nebuvo gydyti nuo HCV, 17,9 % (n = 29) anksčiau buvo pasireiškęs atkrytis, 11,1 % (n = 18) anksčiau buvo pasireiškęs dažnis atsakas, 31,5 % (n = 51) anksčiau nebuvo jokio atsako. Pradedant tyrimą, CD4 ląstelių kiekio mediana (kitimo sritis) buvo 651 (nuo 277 iki 1 551 ląstelių/mm³).

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

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

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

Pacientai, kuriems persodintos kepenys

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

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

Į tyrimą įtrauktų 74 pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (kitimo skaičius nuo 43 iki 68), 91,9 % pacientų buvo vyrai, 24,3 % kūno masės indeksas buvo ≥ 30 kg/m², 1,4 % tiriamųjų buvo juodaodžiai, 95,9 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo $\geq 800\,000$ TV/ml, 10,8 % buvo diagnozuota tiltinė fibrozė, nei vienam nebuvo diagnozuota cirozė, 38,9 % diagnozuotas HCV 1a genotipas ir 58,3 % – HCV 1b genotipas, 2,8 % - HCV 1d genotipas, 21,6 % – IL28B CC genotipas; 54,1 % – IL28B CT genotipas; 24,3 % – IL28B TT genotipas; 28,4 % (n = 21) anksčiau nebuvo taikytas HCV gydymas; 71,6 % (n = 53) buvo gydyti [14,9 % (n = 11) anksčiau buvo pasireiškęs atkrytis; 40,5 % (n = 30) anksčiau nereagavo į gydymą; 16,2 % (n = 12) negarėjo būti klasifikuojami]; laikotarpio po kepenų persodinimo mediana buvo 2,5 metų (kitimo skaičius: nuo 0,6 iki 9,5 metų); 67,6 % (n = 50) vartojo takrolimužą; 32,4 % (n = 24) vartojo ciklosporiną A.

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

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

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

Klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo tirtas QT intervalas

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

Vaikų populiacija

Klinikiniai tyrimai su vaikais ir paaugliais neatlikti.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Absorbcija

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

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

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

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

Pasiskirstymas

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

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Poveikis

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

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

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

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

Duomenų vaikų populiacijoje šiuo metu nėra.

Inkštų pakenkimas

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

Kepenų pakenkimas

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

Lytis

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

Rаса

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

Senyvi pacientai

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologijos ir (arba) farmakologijos tyrimai su gyvūnais

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

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

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

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

Vaisingumo pakenkimas

Tiriant žiurkėse, telapreviras neveikė vaisingumo ar vislumo.

Embriono-vaisiaus vystymasis

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

Išsiskyrimas į pieną

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

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

Tabletės apvalė

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

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

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

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

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

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

Gydytojo lapelyje turi būti šios pagrindinės dalys:

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

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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberregistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

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

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės
telaprevirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

42 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/1/720/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

incivo 375 mg

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

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės
telaprevirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

42 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Neišimkite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/720/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (4 buteliukų pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės
telaprevirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/720/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

incivo 375 mg

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

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės
telaprevirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 375 mg telapreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

42 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Neišimkite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/720/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

INCIVO 375 mg plėvele dengtos tabletės telapreviras

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra INCIVO ir kam jis vartojamas

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

2. Kas žinotina prieš vartojant INCIVO

INCIVO vartoti negalima:

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

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

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

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

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti INCIVO.

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

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

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

Gydytojas gali pageidauti Jus papildomai tikrinti gydymo INCIVO metu.

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

Kraujo tyrimai

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

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

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir INCIVO

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

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų.

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

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

INCIVO vartojimas su maistu ir gėrimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

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

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

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

Atsargumo priemonės dėl nėštumo moterims ir vyrams

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

Vaisingo amžiaus pacientės ir jų partneriai

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

Papildomą informaciją žr. peginterferono alfa ir ribavirino pakuotės lapeliuose.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

INCIVO sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti INCIVO

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

Nurodymai, kaip tinkamai vartoti vaistą

Jūsų gydytojas nuspręs, koks dozavimo planas Jums tinka.

Rekomenduojamas dozavimo planas yra:

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

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

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

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

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

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

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

Nuimant vaikų sunkiai atidaromą dangtelį



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

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

Ką daryti pavartojus per didelę INCIVO dozę?

Tučiuojau kreipkitės patarimo į savo gydytoją arba vaistininką.

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

Pamiršus pavartoti INCIVO

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

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

Jeigu vartojate INCIVO kas 8 valandas

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

Nustojus vartoti INCIVO

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Bėrimas

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

Jeigu atsirado odos išbėrimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Be to, tuojau pat kreipkitės į gydytoją:

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

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

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

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

Su INCIVO vartojimu susijusio šalutinio poveikio dažnis yra nurodytas žemiau.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

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

5. Kaip laikyti INCIVO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

INCIVO sudėtis

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

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys

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

Tabletės plėvelė

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

INCIVO išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Gerasnio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/55
CZ-150 00 Irmá, 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
Brugnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 411

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

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

Kiti informacijos šaltiniai

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

Neberegistruotas vaistinis preparatas