

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCIVO 375 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 375 mg telaprevīra (*Telaprevirum*).

Palīgviela: 2,3 mg nātrija vienā apvalkotajā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Dzeltenas, ovālas formas tabletes, kuru garums ir aptuveni 20 mm, ar marķējumu "T375" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

INCIVO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu ir indicēts 1. genotipa hroniska C hepatīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kompensētu aknu slimību (arī cirozi):

- iepriekš neārstētiem pacientiem,
- pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar alfa interferonu (pegilētu vai nepegilētu) monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu, tostarp pacientiem, kuriem radies slimības recidīvs, kuriem novērota daļēja atbildes reakcija un kuriem atbildes reakcija nav bijusi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar INCIVO jāuzsāk un jāpārtrauc ārstam ar pieredzi hroniska C hepatīta ārstēšanā.

Devas

INCIVO, 125 mg (trīs 375 mg apvalkotās tabletes), jālieto perorāli divas reizes dienā kopā ar ēdienu. Zāles var lietot arī pa 750 mg (divas 375 mg tabletes) perorāli ik pēc 8 stundām kopā ar ēdienu. Kopējā dienas deva ir 6 tabletes (2 250 mg). Lietojot INCIVO bez ēdiena vai neievērojot devas zēšanas starplaiku, var pazemināties telaprevīra koncentrācija plazmā, kas var mazināt INCIVO terapeitisko iedarbību.

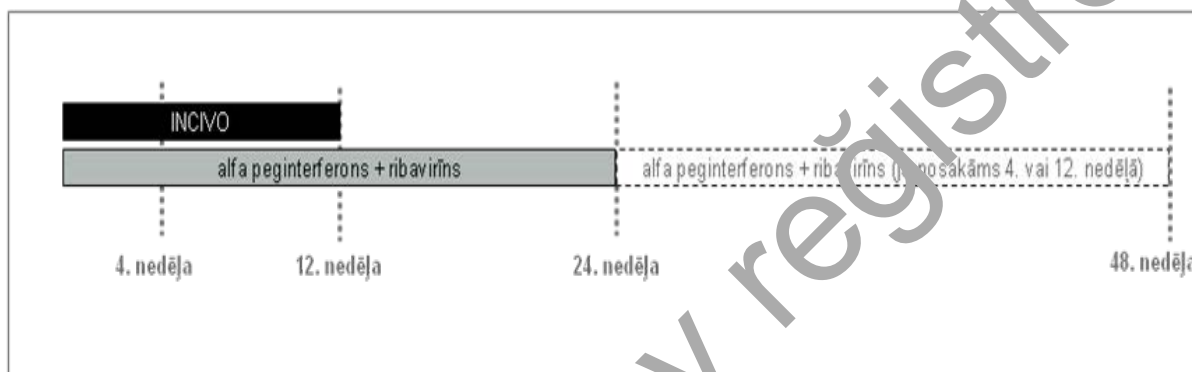
INCIVO jālieto kopā ar ribavirīnu un vai nu alfa-2a, vai alfa-2b peginterferonu. Par alfa-2a vai alfa-2b peginterferona izvēli, lūdzu, lasiet 4.4. un 5.1. apakšpunktā. Konkrēti norādījumi par alfa peginterferona un ribavirīna devām jāskatās šo zāļu aprakstos.

Ārstēšanas ilgums — iepriekš neārstētiem pieaugušajiem un pacientiem, kuriem pēc iepriekš veiktas ārstēšanas radies slimības recidīvs

Ārstēšana ar INCIVO jāuzsāk kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, un šīs zāles jālieto 12 nedēļas (skatīt 1. attēlu).

- Pacienti, kuriem 4. un 12. nedēļā nav konstatējama C hepatīta vīrusa ribonukleīnskābe (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) (HCV RNS), vēl 12 nedēļas saņem tikai alfa peginterferonu un ribavirīnu; kopējais ārstēšanas ilgums ir 24 nedēļas.
- Pacienti, kuriem 4. vai 12. nedēļā ir konstatējama HCV RNS, vēl 36 nedēļas saņem tikai alfa peginterferonu un ribavirīnu; kopējais ārstēšanas ilgums ir 48 nedēļas.
- Visiem pacientiem ar cirozi, neatkarīgi no tā, vai 4. vai 12. nedēļā bija konstatējama HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams), ieteicams vēl 36 nedēļas lietot tikai alfa peginterferonu un ribavirīnu, lai kopējais ārstēšanas ilgums būtu 48 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. attēls. Ārstēšanas ilgums — iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem, kuriem pēc iepriekš veiktas ārstēšanas radies slimības recidīvs

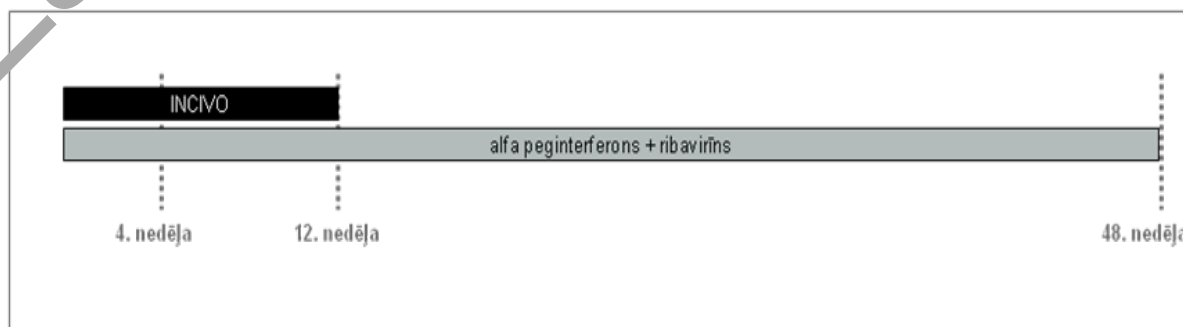


Lai noteiktu ārstēšanas ilgumu, 4. un 12. nedēļā jānosaka HCV RNS līmenis. Trešās fāzes pētījumos, lai noskaidrotu, vai HCV RNS līmenis bija nenosakāms, izmantoja jutīgu reālā laika RT-PCR testu ar kvantitatīvās noteikšanas limitu 25 SV/ml un noteikšanas limitu 10–15 SV/ml (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nosakāmas HCV DNS zem kvantitatīvās noteikšanas apakšējās robežas nedrīkst izmantot par aizstājēju “nenosakāmam līmenim” (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams), kad tiek pieņemts lēmums par ārstēšanas ilgumu, jo šādā gadījumā iespējams nepietiekams terapijas ilgums un lielāka recidīva iespējamība. Vadlīnijas INCIVO, alfa peginterferona un ribavirīna terapijas pārtaušana ir skatīt 1. tabulā.

Ārstēšanas ilgums — iepriekš ārstētiem pieaugušajiem, kuriem iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija vai tā nav novērota

Ārstēšana ar INCIVO jāuzsāk kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un jāturpina 12 nedēļas, pēc tam jālieto tikai alfa peginterferonu un ribavirīnu (bez INCIVO), lai kopējais ārstēšanas ilgums būtu 48 nedēļas (skatīt 2. attēlu).

2. attēls. Ārstēšanas ilgums iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija vai tā nav novērota



4. un 12. nedēļā jānosaka HCV RNS līmenis. Vadlīnijas INCIVO, alfa peginterferona un ribavirīna terapijas pārtraukšanai skatīt 1. tabulā.

Visi pacienti

Tā kā iespējamība, ka pacientiem ar neatbilstošu vīrusu atbildes reakciju tiks sasniegta noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (NVAR), ir ļoti maza, pacientiem, kuriem HCV RNS līmenis 4. vai 12. nedēļā ir > 1 000 SV/ml, ieteicams pārtraukt terapiju (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Vadlīnijas INCIVO, alfa peginterferona un ribavirīna terapijas pārtraukšanai		
Zāles	HCV RNS > 1 000 SV/ml 4. ārstēšanas nedēļā^a	HCV RNS > 1 000 SV/ml 12. ārstēšanas nedēļā^a
INCIVO	Pastāvīga pārtraukšana	INCIVO terapijas pārtraukšana
Alfa peginterferons un ribavirīns	Pastāvīga pārtraukšana	

^a ārstēšana ar INCIVO, alfa peginterferonu un ribavirīnu. Šīs vadlīnijas var nebūt atbilstošas, ja pirmā INCIVO terapijas sākuma izmantota ievadterapija ar alfa peginterferonu un ribavirīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

3. fāzes pētījumos nevienam no pacientiem ar HCV RNS > 1 000 SV/ml vai nedēļā, vai 12. nedēļā, turpinot ārstēšanu ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, netika sasniegta SVR. No iepriekš neārstētiem pacientiem 3. fāzes pētījumos 4/16 (25%) pacienti ar HCV RNS līmeni no 100 SV/ml līdz 1 000 SV/ml 4. nedēļā sasniedza SVR. No pacientiem ar HCV RNS līmeni no 100 SV/ml līdz 1 000 SV/ml 12. nedēļā 2/8 (25%) sasniedza SVR.

Pacientiem, kuriem iepriekš nav bijis atbildes reakcijas, jāapsver papildu HCV RNS testa veikšana starp 4. un 12. nedēļu. Ja HCV RNS koncentrācija ir > 1 000 SV/ml, INCIVO, alfa peginterferona un ribavirīna lietošana jāpārtrauc.

Pacientiem, kuri kopumā ārstēti 48 nedēļas, alfa peginterferona un ribavirīna lietošana jāpārtrauc, ja HCV RNS ir nosakāma 24. nedēļā vai 36. nedēļā.

INCIVO jālieto kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, lai izvairītos no ārstēšanas neveiksmes.

Lai izvairītos no ārstēšanas neveiksmes, nedrīkst samazināt INCIVO devu vai pārtraukt tā lietošanu.

Ja INCIVO terapija pārtraukta zāļu nevēlamo blakusparādību vai nepietiekamas viroloģiskās atbildes reakcijas dēļ, to nedrīkst atsākt no jauna.

Vadlīnijas alfa peginterferona un ribavirīna devu mainīšanai un terapijas pārtraukšanai, izbeigšanai un atsākšanai skatīt attiecīgajos šo zāļu aprakstos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientam jānorāda, ka gadījumā, ja, lietojot zāles divas reizes dienā, ierastais INCIVO lietošanas laiks ir nokavēts ne vairāk kā par 6 stundām, pēc iespējas drīzāk kopā ar ēdienu jālieto parakstītā INCIVO deva. Ja devas izlaišanas fakts konstatēts vairāk nekā 6 stundas pēc INCIVO lietošanas laika, aizmirstā deva jāizlaiž un pēc tam pacientam jāatgriežas pie ierastās dozēšanas shēmas.

Pacientam jānorāda, ka gadījumā, ja, zāles lietojot ik pēc 8 stundām, ierastais INCIVO lietošanas laiks ir nokavēts ne vairāk kā par 4 stundām, pēc iespējas drīzāk kopā ar ēdienu jālieto parakstītā INCIVO deva. Ja devas izlaišanas fakts konstatēts vairāk nekā 4 stundas pēc INCIVO lietošanas laika, aizmirstā deva jāizlaiž un pēc tam pacientam jāatgriežas pie ierastās dozēšanas shēmas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nav klīnisko datu par INCIVO lietošanu pacientiem ar HCV, kuriem ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi ($CrCl \leq 50$ ml/min). (skatīt 4.4. apakšpunktu). HCV negatīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem netika novērota nekāda klīniski nozīmīga telaprevīra kopējās

iedarbības pārmaiņa (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc HCV pacientiem ar nieru darbības traucējumiem INCIVO devas pielāgošana netiek ieteikta.

Nav klīnisku datu par INCIVO lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze.

Par pacientiem, kuriem $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$, lūdzu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Aknu darbības traucējumi

INCIVO nav ieteicams lietošanai pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, rādītājs ≥ 7) vai dekompensētu aknu slimību (ascīts, portālās hipertensijas izraisīta asiņošana, encefalopātija un/vai dzelte, ko neizraisa Žilbēra sindroms, skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot INCIVO pacientiem ar C hepatītu, kuriem ir ievērojami aknu darbības traucējumi (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, rādītājs 5–6), deva nav jāmaina.

Skatīt arī zāļu aprakstus alfa peginterferonam un ribavirīnam, kuri ir kontrindicēti, ja *Child-Pugh* rādītājs ir ≥ 6 .

Vienlaicīga HCV/HIV-1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcija

Vienlaicīgi ar HCV/HIV-1 inficēti pacienti jāārstē tāpat kā tikai ar HCV inficēti pacienti. Īpaša uzmanība jāpievērš zāļu mijiedarbībai, skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu. Pacientiem, kas tiek ārstēti saskaņā ar shēmu, kuras pamatā ir efavirenzs, reizi 8 stundās jāsaņem INCIVO 1,125 mg. Informāciju par iznākumu pacientiem ar vienlaicīgu HIV infekciju skatīt 5.1. apakšpunkta.

Pacienti, kuriem veikta aknu transplantācija un nav aknu cirozes

Ārstēšana ar INCIVO jāsāk kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un jāturpina 12 nedēļas, bet papildus 36 nedēļas jālieto tikai alfa peginterferons un ribavirīns, lai kopējais ārstēšanas ilgums būtu 48 nedēļas. Pacientiem, kuru stāvoklis pēc aknu transplantācijas ir stabils, INCIVO deva nav jāpielāgo (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Sākot ārstēšanu ar INCIVO, ieteicama mazāka ribavirīna deva (600 mg dienā) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sākot un pārtraucot ārstēšanu ar INCIVO, ievērojami jāpielāgo vienlaikus lietota takrolīma vai A-klosporīna deva (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu, “Imūnsupresanti”).

Gados vecāki pacienti

Klīniskie dati par INCIVO lietošanu HCV pacientiem, kuru vecums ir ≥ 65 gadi, ir ierobežoti.

Pediātriskā populācija

INCIVO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pacientiem jānorādā norīt tabletes veselas (t. i., pacients nedrīkst tableti košļāt, lauzt vai šķīdināt).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Tādu aktīvo vielu, kuru klīrensu lielā mērā nosaka CYP3A un kuru paaugstināta koncentrācija plazmā ir saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem traucējumiem, vienlaicīga lietošana. Pie šādām aktīvajām vielām pieder alfuzosīns, amiodarons, bepridils, hinidīns, astemizols, terfenadīns, cisapriīds, pimoziīds, melnā rudzu grauda atvasinājumi (dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns), lovastatīns, simvastatīns, atorvastatīns, sildenafilis vai tadalafilis (tikai tad, ja lietots pulmonālas hipertensijas ārstēšanai), kvetiapiīns un perorāli lietotas zāles midazolāms vai triazolāms (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jebkura Ia vai III klases antiaritmiskā līdzekļa vienlaicīga lietošana, izņemot lidokaīnu intravenozi (skatīt 4.5. apakšpunktu) ir kontrindicēta.

Vienlaicīga INCIVO un aktīvo vielu, kas stipri inducē CYP3A, piemēram, rifampicīns, asinszāle (*Hypericum perforatum*), karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls, un tādējādi var izraisīt INCIVO kopējās iedarbības pavājināšanos un iedarbības zudumu.

Alfa peginterferona un ribavirīna blakusparādību uzskaitījumu skatīt šo zāļu aprakstos, jo INCIVO jālieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagi izsitumi

Kombinētas INCIVO terapijas laikā ir aprakstītas smagas, potenciāli dzīvībai bīstamas un letālas ādas reakcijas. Pēcreģistrācijas periodā ir novērota toksiska epidermas nekrolīze (TEN), arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nāves gadījumi ir aprakstīti starp pacientiem, kam bija progresējoši izsitumi un sistēmiski simptomi un kas turpināja saņemt kombinētu INCIVO terapiju, pēc tam kad bija atklāta nopietna ādas reakcija.

Placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos smagi izsitumi (galvenokārt ekzematozī, niezoši un vairāk nekā 50% ķermeņa virsmas laukuma aptveroši) novēroti 4,8% pacientu, kuri saņēma INCIVO kombinēto terapiju, un 0,4% pacientu, kuri saņēma alfa peginterferonu un ribavirīnu. Pieejamie dati liecina, ka alfa peginterferons un, iespējams, arī ribavirīns var palielināt ar kombinētu INCIVO lietošanu saistīto izsitumu biežumu un smagumu.

Izsitumu dēļ tikai INCIVO lietošanu pārtrauca 5,8% pacientu, bet INCIVO kombinēto terapiju pārtrauca 2,6% pacientu, savukārt starp pacientiem, kuri saņēma alfa peginterferonu un ribavirīnu, šādu gadījumu nebija.

Placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos 0,4% pacientu bija iespējami, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) INCIVO lietošanas klīniskajā pieredzē mazāk nekā 0,1% pacientu bija Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS). Visas šīs reakcija izzuda, pārtraucot ārstēšanu.

DRESS ir izsitumi ar eozinofiliju, kas saistīta ar vienu vai vairākām no tālāk minētajām izpausmēm: drudzis, limfadenopātija, sejas tūska un iekšējo orgānu (aknu, nieru, plaušu) bojājums. Tas var parādīties jebkurā brīdī pēc ārstēšanas sākšanas, lai gan vairums gadījumu bija starp sesto un desmito nedēļu pēc ārstēšanas sākšanas ar INCIVO.

Ārstam jāpārliecinās, ka pacients ir pilnībā informēts par smago izsitumu risku un zina, ka jaunu izsitumu parādīšanās vai jau esošo izsitumu pastiprināšanās gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu. Visu šo izsitumu gadījumā līdz izsitumu izzušanai nepieciešama novērošana, lai konstatētu, vai tie neprogresē. Izsitumi var izzust tikai pēc vairākām nedēļām. Citas zāles, kuru lietošana saistīta ar smagām ādas reakcijām, INCIVO kombinētās terapijas laikā jālieto uzmanīgi, lai izvairītos no iespējamās nekaidrības, kuras zāles tad izraisījušas smago ādas reakciju. Ja ir nopietna ādas reakcija, jāpārtrauc nepieciešamība pārtraukt lietot jebkuras citas zāles, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar nopietnām ādas reakcijām.

Papildu informāciju par viegliem līdz vidēji smagiem izsitumiem skatīt 4.8. apakšpunktā.

Ieteikumi par ādas reakciju kontroli un INCIVO, ribavirīna un alfa peginterferona lietošanas pārtraukšanu apkopoti šajā tabulā.

Ādas reakciju apjoms un raksturojums	Ieteikumi par ādas reakciju kontroli un INCIVO, ribavirīna un alfa peginterferona lietošanas pārtraukšanu smagu izsitumu gadījumā
Viegli izsitumi: lokalizēti ādas izsitumi un/vai ādas izsitumi ar ierobežotu izplatību (līdz vairākām izolētām vietām uz ķermeņa)	Uzraudzīt progresēšanu vai sistēmiskos simptomus, līdz izsitumi izzūd.
Vidēji smagi izsitumi: difūzi izsitumi ≤ 50% ķermeņa virsmas laukuma	<p>Uzraudzīt progresēšanu vai sistēmiskos simptomus, līdz izsitumi izzūd. Apsveriet konsultēšanos ar dermatoloģijas speciālistu.</p> <p>Vidēji smagu izsitumu gadījumā, kas progresē, jāapsver pilnīga INCIVO lietošanas pārtraukšana. Ja izsitumi nemazinās 7 dienu laikā pēc INCIVO lietošanas pārtraukšanas, jāpārtrauc ribavirīna lietošana. Ribavirīna lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama ātrāk, ja izsitumi pastiprinās, neskatoties uz telaprevīra lietošanas pārtraukšanu. Alfa peginterferona lietošanu var turpināt, ja vien pārtraukšana nav medicīniski indicēta.</p> <p>Vidēji smagu izsitumu gadījumā, kas progresē līdz smagiem (≥ 50% ķermeņa virsmas laukuma), INCIVO lietošanu jāpārtrauc pilnīgi (skatīt tālāk).</p>
Smagi izsitumi: izsitumi aptver > 50% ķermeņa virsmas laukuma vai ir saistīti ar pūslīšiem, bullām un čūlām, kas nav saistītas ar SDŽS	<p>Nekavējoties pilnībā pārtrauciet INCIVO lietošanu. Ieteicams konsultēties ar dermatoloģijas speciālistu. Uzraugiet progresēšanu vai sistēmiskos simptomus, līdz izsitumi izzūd.</p> <p>Alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu var turpināt. Ja uzlabošanās nenovēro 7 dienu laikā pēc INCIVO lietošanas pārtraukšanas, jāapsver secīga vai vienlaicīga ribavirīna un/vai alfa peginterferona lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pilnībā. Ja tas ir medicīniski indicēts, alfa peginterferonu un ribavirīnu var būt jāpārtrauc lietot uz laiku vai pilnībā ātrāk.</p>
Nopietnas ādas reakcijas, tostarp izsitumi kopā ar sistēmiskiem simptomiem, smagi progresējoši izsitumi, iespējami vai diagnosticēti ģeneralizēti bulozi izsitumi, DRESS, SDŽS/TFN, akūta ģeneralizēta eksantematāze, pustuloze, erythema multiforme	Pilnīga un tūlītēja INCIVO, alfa peginterferona un ribavirīna lietošanas pārtraukšana. Konsultējieties ar dermatoloģijas speciālistu.

Ja INCIVO lietošana pārtraukta ādas reakcijas dēļ, atsākt tā lietošanu nav atļauts. Informāciju par smagam ādas reakcijām, kas saistītas ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, skatīt arī šo zāļu aprakstos.

Anēmija

Placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos kopējā saslimstība ar anēmiju un anēmijas smagums palielinājās, lietojot INCIVO kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar tikai alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu. Hemoglobīna vērtība < 10 g/dl tika novērota 34% pacientu, kuri saņēma INCIVO kombinēto terapiju, un 14% pacientu, kuri saņēma alfa peginterferonu un ribavirīnu.

Hemoglobīna vērtība < 8,5 g/dl tika novērota 8% pacientu, kuri saņēma INCIVO kombinēto terapiju, un 2% pacientu, kuri saņēma alfa peginterferonu un ribavirīnu. Pirmajās 4 ārstēšanas nedēļās novēro

hemoglobīna līmeņa pazemināšanos, un zemākā vērtība tiek sasniegta INCIVO lietošanas nobeidzībā. Pēc tam, kad INCIVO lietošana pabeigta, hemoglobīna vērtība pakāpeniski uzlabojas.

Pirms INCIVO kombinētās terapijas un tās laikā regulāri jānosaka hemoglobīna līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu, "Laboratoriskās pārbaudes").

Labākā terapijas izraisītas anēmijas ārstēšanas stratēģija ir ribavirīna devas samazināšana. Informāciju par ribavirīna devas samazināšanu un/vai lietošanas pārtraukšanu skatīt ribavirīna zāļu aprakstā. Ja ribavirīna lietošanu anēmijas ārstēšanas nolūkā izbeidz lietot pavisam, pavisam jāizbeidz arī INCIVO lietošana. Ja anēmijas dēļ tiek izbeigta INCIVO lietošana, pacienti var turpināt terapiju ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Ribavirīna lietošanu var atsākt, ievērojot vadlīnijas par ribavirīna devas mainīšanu. INCIVO devu nedrīkst samazināt, un gadījumā, ja INCIVO lietošana izbeigta, to nedrīkst atsākt.

Prasības attiecībā uz grūtniecību un kontracepciju

Tā kā INCIVO lietojams kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, kombinētajai terapijai piemērojamas tās pašas kontraindikācijas un brīdinājumi, kādi ir noteikti šīm zālēm.

Visu sugu dzīvniekiem, kuri tika pakļauti ribavirīna iedarbībai, ir novērota būtiska teratogēna un/vai embriocīda iedarbība, tādēļ jāievēro ārkārtēja piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm un vīriešu dzimuma pacientu partnerēm.

Sieviešu dzimuma pacientēm reproduktīvajā vecumā un viņu partneriem, kā arī vīriešu dzimuma partneriem un viņu partnerēm INCIVO terapijas laikā un pēc tām, jāizvairās no grūtniecības un jāievēro kontracepcijas pasākumi, kā noteikts ribavirīna zāļu aprakstā un aprakstīts tālāk.

Hormonālo kontraceptīvo līdzekļu lietošanu var turpināt, taču INCIVO lietošanas laikā un vēl līdz diviem mēnešiem pēc INCIVO lietošanas pārtraukšanas tie var nebūt uzticami (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šajā laikā pacientēm reproduktīvajā vecumā jālieto divas efektīvas nehormonālas kontracepcijas metodes. Divus mēnešus pēc INCIVO lietošanas pabeigšanas hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi atkal ir piemēroti kā viena no divām nepieciešamajām efektīvajām dzimstības kontroles metodēm.

Papildu informāciju skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktā.

Sirds un asinsvadu sistēma

Rezultāti no pētījuma, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, liecināja, ka telaprevīram, lietotam 1 875 mg devā ik pēc 8 stundām, piemita neliela ietekme uz QTcF intervālu — pēc placebo koriģētais maksimālais pieaugums bija vidēji 8,0 msec (90% TI: 5,1–10,9) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības līmenis, lietojot šādu devu, bija salīdzināms ar iedarbības līmeni pacientiem ar HCV infekciju, kuri saņēma 750 mg INCIVO ik pēc 8 stundām plus alfa peginterferonu un ribavirīnu. Šo atrodu iespējamā klīniskā nozīme ir neskaidra.

INCIVO jālieto piesardzīgi kopā ar Ic klases antiaritmiskajiem līdzekļiem propafenonu un flekainīdu. Tas ietver arī pienācīgu klīnisku un EKG kontroli.

Ja INCIVO ordinē kopā ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās izraisa QT pagarināšanos, un kuras ir CYP3A substrāti, piemēram, ar eritromicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu, posakonazolu, vorikonazolu, ketokonazolu, takrolīmu, salmeterolu, (skatīt 4.5. apakšpunktu), ieteicams ievērot piesardzību. Jāizvairās no INCIVO un domperidona vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). INCIVO var paaugstināt šo vienlaikus lietoto zāļu koncentrāciju, un tā rezultātā var rasties palielināts ar tām saistīto sirds blakusparādību risks. Ja šādu zāļu lietošanu vienlaikus ar INCIVO uzskata par būtiski nepieciešamu, ieteicams klīniskais monitorings, ieskaitot EKG. Informāciju par zālēm, kuras kopā ar INCIVO ir kontraindicētas, skatīt arī 4.3. apakšpunktu.

Jāizvairās no INCIVO lietošanas pacientiem ar iedzimtu QT pagarinājumu vai iedzimtu QT pagarinājumu vai pēkšņas nāves gadījumiem ģimenes anamnēzē. Ja ārstēšanu ar INCIVO šādiem pacientiem uzskata par būtiski nepieciešamu, pacienti rūpīgi jānovēro, sekojot arī EKG rādītājiem.

INCIVO piesardzīgi jālieto pacientiem ar:

- iegūtu QT pagarinājumu anamnēzē;
- klīniski nozīmīgu bradikardiju (sirdsdarbības ātrums pastāvīgi < 50 reizes/min);
- sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju anamnēzē;
- nepieciešamību lietot zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, taču metabolisms nav pārsvarā atkarīgs no CYP3A4 (piemēram, metadons; skatīt 4.5. apakšpunktu).

Šādi pacienti rūpīgi jāuzrauga, jāveic arī EKG mērījumi.

Elektrolītu līdzsvara traucējumu (piemēram, hipokaliēmijas, hipomagnēmijas un hipokalcēmijas) gadījumā jāveic novērošana un, ja nepieciešams, tie pirms INCIVO terapijas un tās laikā jākorrigē.

Lietošana pacientiem ar progresējošu aknu slimību

Tāpat kā lietojot citas zāles uz interferona bāzes, ir novērots, ka prognostiska smaga aknu slimības komplikācija (piemēram, aknu dekompensācijas vai nopietnas bakteriālas infekcijas) parādība ir hipoalbuminēmija un mazs trombocītu skaits. Turklāt gadījumos, kad pacientiem ar šādām patoloģijām INCIVO lietots kombinācijā ar peginterferonu un ribavirīnu, ļoti bieži novērota anēmija. Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir < 90 000 šūnu/mm³ un/vai albumīna līmenis ir < 3,3 g/dl, INCIVO kombinācijā ar peginterferonu un ribavirīnu nav ieteicams. Lietojot INCIVO pacientiem ar progresējošu aknu slimību, ieteicama rūpīga kontrole un agrīna novēlano blakusparādību novēršana.

Laboratoriskās pārbaudes

4. un 12. nedēļā un atbilstoši klīniskajām indikācijām jānosaka HCV RNS līmenis (skatīt arī vadlīnijas par INCIVO lietošanas pārtraukšanu; 4.2. apakšpunktā).

Visiem pacientiem pirms INCIVO kombinētās terapijas uzsākšanas jānosaka šādi laboratoriskie raksturlielumi (pilna asins aina ar diferencētu leikocītu skaitu, elektrolītu līmenis, kreatinīna līmenis serumā, aknu funkcionālie testi, TSH, urīnskābe).

Šādas ir ieteicamās sākotnējās vērtības INCIVO kombinētās terapijas uzsākšanai:

- Hemoglobīns: ≥ 12 g/dl (sievietēm); ≥ 13 g/dl (vīriešiem)
- Trombocītu skaits $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Atbilstoši kontrolēta vairogdziedzera funkcija (TSH)
- Aprēķinātais kreatinīna klīrenss ≥ 50 ml/min
- Kālijs $\geq 3,5$ mmol/l
- Albumīns $> 3,3$ g/dl

Hematoloģiskos raksturlielumus (tostarp diferencētu leikocītu skaitu) ieteicams noteikt 2., 4., 8. un 12. nedēļā un atkarībā no klīniskajām vajadzībām.

Tikpat bieži kā hematoloģiskos raksturlielumus vai atbilstoši klīniskajām indikācijām ieteicams noteikt arī ķīmiskos raksturlielumus (elektrolīti, kreatinīna līmenis serumā, urīnskābe, aknu enzīmi, bilirubīns, TSH) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Informāciju par alfa peginterferonu un ribavirīnu, ieskaitot prasības par grūtniecības testa veikšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu), skatīt šo zāļu aprakstos.

INCIVO lietošana kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu

Visi trešās fāzes pētījumi tika veikti ar alfa-2a peginterferonu kombinācijā ar INCIVO un ribavirīnu. Nav datu par INCIVO kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu iepriekš ārstētiem pacientiem un ir maz datu par iepriekš neārstētiem pacientiem. Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri atklātā pētījumā saņēma vai nu alfa-2a peginterferonu/ribavirīnu (n = 80), vai alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu

(n = 81) kombinācijā ar INCIVO, bija līdzīgi SVR raksturlielumi. Taču pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa-2b peginterferonu, biežāk bija vīrusu uzliesmojumi un mazākas izredzes atbilst kritērijiem saīsinātam kopējam ārstēšanas ilgumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vispārīgi

INCIVO nedrīkst lietot monoterapijas veidā, un tas jāordinē tikai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Tādēļ, pirms sākt ārstēšanu ar INCIVO, jāiepazīstas arī ar alfa peginterferona un ribavirīna zāļu aprakstiem.

Nav klīnisko datu par atkārtotu terapiju tādiem pacientiem, kuriem terapijas kurss uz HCV NS3-4A proteāžu inhibitora bāzes (skatīt 5.1. apakšpunktu) bijis nesekmīgs.

Nepietiekama viroloģiskā atbildes reakcija

Pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vīrusu atbildes reakcija, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu, "Laboratoriskās pārbaudes").

INCIVO lietošana terapijā citu HCV genotipu gadījumā

Nav pietiekamu klīnisko datu, kas atbalstītu ārstēšanu pacientiem, kuriem ir cits HCV genotips, nevis 1. genotips. Tādēļ INCIVO lietošana pacientiem ar HCV, kas nepieder 1. genotipam, nav ieteicama.

Nieru darbības traucējumi

Lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 50 ml/min) un pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, nav noskaidrota. Skatīt 4.4. apakšpunktu, Laboratoriskās pārbaudes. Skatiet arī ribavirīna zāļu aprakstu par pacientiem ar CrCl < 50 ml/min (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi par INCIVO lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, rādītājs ≥ 10) vai dekompensētu aknu slimību (ascīts, portālās hipertensijas izraisīta asiņošana, encefalopātija un/vai dzelte, ko neizraisa Žilbēra sindroms), un šajās pacientu grupās tas nav ieteicams.

Nav veikti pētījumi par INCIVO lietošanu ar HCV inficētiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, rādītājs 7–9). HCV negatīviem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tika novērota samazināta telaprevīra kopējā iedarbība. Atbilstošā INCIVO deva pacientiem ar C hepatīta infekciju, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, nav noteikta. Tādēļ INCIVO nav ieteicams šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Skatīt zāļu aprakstus, kas sagatavoti alfa peginterferonam un ribavirīnam, kuri jālieto kopā ar INCIVO.

Pacienti, kuriem veikta orgāna transplantācija

INCIVO lietošana kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu tika vērtēta 74 pacientiem ar HCV-1 infekciju, kuriem bija veikta aknu transplantācija, nebija aknu cirozes un kas lietoja takrolīmu vai A ciklosporīnu. Sākot INCIVO lietošanu, takrolīma un A ciklosporīna deva var būt ievērojami jāsamazina, tostarp jāpalielina takrolīma lietošanas starplaiks, lai imūnsupresanta koncentrācija plazmā būtu terapeitiskās robežās. Pabeidzot INCIVO lietošanu, takrolīmu vai A ciklosporīna devas ir jāpalielina, un takrolīma dozēšanas intervāls jāsamazina. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama lielāka takrolīma vai A ciklosporīna deva nekā terapijas sākumā. INCIVO terapijas laikā deva jāmaina, pamatojoties uz biežu takrolīma vai A ciklosporīna koncentrācijas kontroli plazmā. Informāciju par INCIVO lietošanu kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, ārstējot iepriekš neārstētus un iepriekš ārstētus ar HCV-1 inficētus pacientus, kuriem bija veikta aknu transplantācija un kas saņēma stabilu imūnsupresanta takrolīmu vai A ciklosporīna devu, skatīt 4.2., 4.5., "Imūnsupresanti", 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Nav pieejami klīniskie dati par pacientu ārstēšanu ar INCIVO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu pirms aknu vai citu orgānu transplantācijas vai transplantācijas periodā, vai pēc transplantācijas.

Vienlaicīga HCV/HIV infekcija

Bieži ir mijiedarbība starp telaprevīru un HIV pretretrovīrusu līdzekļiem. Rūpīgi jāievēro 2. tabulā, 4.5. apakšpunktā sniegtie ieteikumi.

Attiecībā uz izmantojamām shēmām HIV ārstēšanai (ne tikai tālāk minētām) jāņem vērā šādi ieteikumi.

Atazanavīrs/ritonavīrs: šīs kombinācijas lietošana bieži saistīta ar hiperbilirubinēmiju/dzelti. HPC3008 pētījumā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu) pārejošu 3. pakāpes (no 2,5 līdz $\leq 5 \times \text{NAR}$) un 4. pakāpes ($> 5 \times \text{NAR}$) bilirubīna līmeņa paaugstināšanos ārstēšanas laikā ar INCIVO novēroja attiecīgi 39% un 22% no 59 pacientiem, kas saņēma atazanavīru/ritonavīru.

Efavirens: lietojot šo kombināciju, telaprevīra deva jāpalielina līdz 1 125 mg trīs reizes dienā (q8h).

Vienlaicīga HCV/HBV (B hepatīta vīrusa) infekcija

Nav datu par INCIVO lietošanu pacientiem ar vienlaicīgu HCV/HBV infekciju.

Pediātriskā populācija

INCIVO nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte šajā populācijā.

Vairogdziedzera slimība

INCIVO kombinētās terapijas laikā var paaugstināties vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis, kas var liecināt par jau iepriekš esošas hipotireozes pastiprināšanos vai recidīvu vai par pirmreizēju hipotireozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). TSH līmenis jānosaka pirms INCIVO kombinētās terapijas un tās laikā un jāārstē atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai, izmantojot arī vairogdziedzera aizstājterapijas pielāgošanu pacientiem ar jau esošu hipotireozi (skatīt 4.4. apakšpunktu, „Laboratoriskās pārbaudes”).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Telaprevīrs ir spēcīgs nozīmīga zāles metabolizējošā enzīma CYP3A4 inhibitors. Ja telaprevīru lieto kombinācijā ar zālēm, kuras ir izteikti metabolizē šis enzīms, ir paredzama to sistēmiskās iedarbības intensitātes palielināšanās. Starptur ar zālēm, kuras lietošanai kombinācijā ar INCIVO kontraindicētas iespējama dzīvībai bīstamu un vēlamu blakusparādību dēļ vai tādēļ, ka var tikt pārtraukta INCIVO terapeitiskā iedarbība, skatīt 4.3. apakšpunktā. Informāciju par apstiprinātu vai citu iespējami nozīmīgu mijiedarbību ar citām zālēm skatīt 4.5. apakšpunktā.

Svarīga informācija par kādu no INCIVO sastāvdaļām

Šo zāļu sastāvā ir 2,3 mg nātrija vienā tabletē, kas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar samazinātu sāls daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Telaprevīrs daļēji tiek metabolizēts aknās ar CYP3A starpniecību un ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Metabolismā ir iesaistīti arī citi enzīmi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaikus lietojot INCIVO un tādas zāles, kuras ierosina CYP3A un/vai P-gp, var izteikti pazemināties telaprevīra koncentrācija plazmā. Vienlaikus lietojot INCIVO un tādas zāles, kuras inhibē CYP3A un/vai P-gp, var paaugstināties telaprevīra koncentrācija plazmā.

INCIVO ir spēcīgs, laikkarīgs CYP3A4 inhibitors un izteikti inhibē arī P-gp. Atkarība no laika liecina, ka CYP3A4 inhibīcija var pastiprināties pirmajās 2 terapijas nedēļās. Pēc terapijas beigām inhibīcija pilnīgi var izzust tikai pēc aptuveni vienas nedēļas. INCIVO lietošana var pastiprināt zāļu,

kuras ir CYP3A4 vai P-gp substrāti, sistēmiskās iedarbības intensitāti, kā rezultātā var pastiprināties vai pagarināties to terapeitiskā iedarbība un nevēlamās blakusparādības. Pamatojoties uz zāļu (piemēram, escitaloprāma, zolpidēma, etinilestradiola) mijiedarbības klīnisko pētījumu rezultātiem, nevar izslēgt telaprevīra ierosinātu metabolisma enzīmu inducēšanu.

Telaprevīrs inhibē organisko anjonu transportpolipeptīdus (OATP) OATP1B1 un OATP2B1. INCIVO lietojot vienlaikus ar šo transportpolipeptīdu transportētām zālēm, piemēram, fluvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu, pitavastatīnu, bosentānu un repaglinīdu, jāievēro piesardzība (skatīt 2. tabulu). Simvastatīna lietošana ir kontrindicēta, jo paredzama izteikta kopējās iedarbības pastiprināšanās vairāku mehānismu darbības dēļ.

Ņemot vērā *in vitro* veikto pētījumu rezultātus, telaprevīrs plazmā var palielināt to zāļu koncentrāciju, kuru ekskrēcija ir atkarīga no vairāku zāļu un toksīnu izvadīšanas transportproteīniem MATE1 un MATE2-K (skatīt 2. tabulu).

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana (skatīt 4.3. apakšpunktu)

INCIVO nedrīkst lietot vienlaikus ar aktīvajām vielām, kuru klīrenss ir stipri atkarīgs no CYP3A un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar būtiskiem un/vai dzīvību apdraudošiem traucējumiem, piemēram, sirds aritmiju (proti, lietojot amiodaronu, astemizolu, bepridilu, cisaprīdu, pimoziņu, hinidīnu, terfenadīnu) vai perifēru vazospazmu vai išēmiju (proti, lietojot dihidroergotamīnu, ergonovīnu, ergotamīnu, metilergonovīnu), vai rīkles spazmu, ieskaitot rhabdmiolīzi (proti, lietojot lovastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu), vai pārdzīvību vai pastiprinātu sedāciju vai elpošanas nomākumu (proti, lietojot kvetiapīnu, perorāli lietojot midazolāmu, triazolāmu), vai hipotensiju vai sirds aritmiju (proti, lietojot alfuzosīnu un tildenafilu pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai).

INCIVO nedrīkst lietot vienlaikus ar Ia vai III klasei aritmiskajiem līdzekļiem, izņemot lidokaīnu intravenozi.

INCIVO uzmanīgi lietojams kopā ar II klases antiaritmiskajiem līdzekļiem propafenonu un flekainīdu. Tas ietver arī pienācīgu klīnisku un EKG kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns

Rifampicīns samazina telaprevīra plazmas zemlīknes laukumu (AUC) par aptuveni 92%. Tādēļ INCIVO nedrīkst lietot vienlaikus ar rifampicīnu.

Divšķautņu asinszāle (Hypericum perforatum)

Vienlaikus lietojot augu valsts līdzekļus no divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), iespējama pazemināta telaprevīra koncentrācija plazmā. Tādēļ ar INCIVO nedrīkst kombinēt asinszāli saturošus augu izcelsmes līdzekļus.

Karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls

Lietošana vienlaikus ar induktoriem var izraisīt zemāku telaprevīra kopējo līmeni ar vājākas iedarbības risku. Spēcīgi CYP3A induktori, piemēram, karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls, ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vāji un vidēji spēcīgi CYP3A induktori

Vājus un vidēji spēcīgus CYP3A induktorus nevajadzētu lietot, īpaši pacientiem, kuriem iepriekš nav bijis atbildes reakcijas (daļēja atbildes reakcijas pret alfa peginterferonu/ribavirīnu vai tās nav bijis), ja vien nav sniegti specifiski ieteikumi par devām (skatīt 2. tabulu).

Citas kombinācijas

2. tabulā ir sniegti ieteikumi par devām saistībā ar zāļu mijiedarbību ar INCIVO. Šie ieteikumi ir vai nu balstīti uz zāļu mijiedarbības pētījumiem (atzīmēti ar *), vai saistīti ar prognozējamo mijiedarbību,

ņemot vērā mijiedarbības apmēru un potenciālus nopietnus nevēlamus notikumus vai efektivitātes zudumu. Vairums mijiedarbības pētījumu ar citām zālēm veikti, lietojot telaprevīru pa 750 mg ik pēc 8 stundām. Tā kā lietošana pa 1 125 mg divas reizes dienā atbilst tādai pašai dienas devai un panāk līdzīgu telaprevīra kopējo iedarbību, relatīvā mijiedarbība ar citām zālēm, domājams, ir līdzīga.

Bultiņas virziens (↑ = *paaugstina*, ↓ = *pazemina*, ↔ = *bez izmaiņām*) katram farmakokinētiskajam raksturlielumam ir balstīts uz vidējās ģeometriskās vērtības 90% ticamības intervāla atrašanos 80–125% amplitūdā (↔), zem tās (↓) vai virs tās (↑).

2. tabula. MIJIEDARBĪBA UN IETEIKUMI PAR DEVĀM, LIETOJOT KOPĀ AR CITĀM ZĀLĒM		
Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Ietekme uz INCIVO vai vienlaikus lietoto zāļu koncentrāciju un iespējamais mehānisms	Klīniskais komentārs
ANALĢĒTISKIE LĪDZEKĻI		
alfentanils fentanils	↑ alfentanila koncentrācija ↑ fentanila koncentrācija	Ja telaprevīru nozīmēts vienlaikus ar alfentanilu vai fentanilu (arī fentanila perorālajām, aiz vaiga lietojamajām, ir intranazālajām un ielīmīgas darbības transdermālajām vai transmukozālajām zāļu formām), ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un novēlamās blakusparādības (arī elpošanas nomākumu). Tas īpaši attiecas uz terapijas sākumu. Var būt jāpielāgo fentanila vai alfentanila deva. Visizteiktākās parādības iespējamās, lietojot perorālās, intranazālās un aiz vaiga lietojamās /sublingvālās fentanila zāļu formas.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
lidokaīns (intravenozi)	↑ lidokaīns CYP3A4 inhibīcija	Ja akūtas kambaru aritmijas ārstēšanai tiek lietots lidokaīns intravenozi, jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska kontrole.
digoksīns*	↑ digoksīns AUC 1,85 (1,70–2,00) C _{max} 1,50 (1,36–1,65) Ietekme uz P-gp transportu zarnās	Sākumā jāparaksta mazākā digoksīna deva. Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā, kas jāizmanto digoksīna devas titrēšanai, lai panāktu vēlamu klīnisko iedarbību.
ANTIBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI		
klaritromicīns eritromicīns telitromicīns trovopidomicīns	↑ telaprevīrs ↑ antibakteriālie līdzekļi CYP3A4 inhibīcija	Ja vienlaikus tiek lietots INCIVO, jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska kontrole. Saistībā ar klaritromicīnu un eritromicīnu ir ziņots par QT intervāla pagarinājumu un <i>Torsades de Pointes</i> . Saistībā ar telitromicīnu ir ziņots par QT intervāla pagarinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ANTIKOAGULANTI		
varfarīns	↑ vai ↓ varfarīns metabolisko enzīmu modulācija	Ja varfarīnu lieto vienlaikus ar telaprevīru, ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto attiecību (INR).

dabigatrāns	↑ dabigatrāns ↔ telaprevīrs Ietekme uz P-gp transportu zarnās	Jāievēro piesardzība, ieteicama laboratoriska un klīniska kontrole.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
karbamazepīns*	↓ telaprevīrs AUC 0,68 (0,58–0,79) C _{max} 0,79 (0,70–0,90) C _{min} 0,53 (0,44–0,65) ↔ karbamazepīns AUC 1,10 (0,99–1,23) C _{max} 1,09 (0,98–1,21) C _{min} 1,10 (0,97–1,24) karbamazepīns inducē CYP3A4, un telaprevīrs inhibē CYP3A4	Lietošana vienlaikus ar karbamazepīnu ir kontrindicēta.
fenitoīns*	↓ telaprevīrs AUC 0,53 (0,47–0,60) C _{max} 0,68 (0,60–0,77) C _{min} 0,32 (0,25–0,42) ↑ fenitoīns AUC 1,31 (1,15–1,49) C _{max} 1,27 (1,09–1,47) C _{min} 1,36 (1,21–1,53) fenitoīns inducē CYP3A4, un telaprevīrs inhibē CYP3A4	Lietošana vienlaikus ar fenitoīnu ir kontrindicēta.
fenobarbitāls	↓ telaprevīrs ↑ vai ↓ fenobarbitāls fenobarbitāls inducē CYP3A4, un telaprevīrs inhibē CYP3A4	Lietošana vienlaikus ar fenobarbitālu ir kontrindicēta.
ANTIDEPRESANTI		
escitaloprāms*	↔ telaprevīrs ↓ escitaloprāms AUC 0,65 (0,50–0,76) C _{max} 0,70 (0,65–0,76) C _{min} 0,58 (0,52–0,64) mekānisms nav zināms	Klīniskā nozīme nav zināma Kombinējot ar telaprevīru, var būt nepieciešama devas palielināšana.
trazodons	↑ trazodons CYP3A4 inhibīcija	Vienlaicīga lietošana var izraisīt nevēlamus notikumus, piemēram, sliktu dūšu, reiboni, hipotensiju un samaņas zudumu. Ja trazodonu lieto kopā ar telaprevīru, šāda kombinācija jālieto piesardzīgi un jāapsver mazāka trazodona deva.
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
metformīns	↑ metformīna izraisīta MATE-1 un MATE2-K inhibīcija	Pirms sākt vai pārtraukt INCIVO lietošanu pacientiem, kuri saņem metformīnu, ieteicams rūpīgi kontrolēt metformīna efektivitāti un drošumu. Var būt jāpielāgo metformīna deva.
PROTIVEMŠANAS LĪDZEKĻI		
domperidons	↑ domperidons CYP3A4 inhibīcija	Jāizvairās no domperidona un INCIVO vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
ketokonazols* itrakonazols posakonazols vorikonazols	<p>↑ ketokonazols (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketokonazols (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevīrs (ar ketokonazolu 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itrakonazols ↑ posakonazols ↑ vai ↓ vorikonazols</p> <p>CYP3A inhibīcija. Vorikonazola metabolismā iesaistīto daudzo enzīmu dēļ ir grūti paredzēt mijiedarbību ar telaprevīru.</p>	<p>Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, nav ieteicamas lielas itrakonazola (> 200 mg dienā) vai ketokonazola devas (> 200 mg dienā). Attiecībā uz itrakonazolu, posakonazolu un vorikonazolu jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska kontrole.</p> <p>Saistībā ar vorikonazolu un posakonazolu ir ziņots par QT intervāla pagarinājumu un <i>Torsades de Pointes</i> (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p> <p>Vorikonazolu nedrīkst lietot pacientiem, kuri saņem telaprevīru, ja vien tā lietošana nav pamatota ar ieguvuma un riska attiecību.</p>
PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI		
kolhicīns	<p>↑ kolhicīns CYP3A inhibīcija</p>	<p>Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem kolhicīna toksicitātes riska dēļ kolhicīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar INCIVO.</p> <p>Pacientiem ar normālu nieru un aknu darbību ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu vai izmantot tikai ierobežotu kolhicīna terapijas kursu ar samazinātu devu.</p>
ANTIMIKOBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI		
rifabufīns	<p>↓ telaprevīrs ↑ rifabufīns rifabufīns inducē CYP3A, telaprevīrs inhibē CYP3A</p>	<p>Pazeminātas koncentrācijas dēļ telaprevīrs var būt mazāk efektīvs. Rifabufīna un telaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.</p>
rifampicīns*	<p>↓ telaprevīra AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicīns rifampicīns inducē CYP3A, telaprevīrs inhibē CYP3A</p>	<p>Rifampicīna lietošana vienlaikus ar telaprevīru ir kontrindicēta.</p>
ANTIPSIHOTIŠKI LĪDZEKĻI		
kvetiapīns	<p>Tā kā telaprevīrs inhibē CYP3A, ir paredzams, ka paaugstināsies kvetiapīna koncentrācija.</p>	<p>INCIVO un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu.</p>
BENZODIAZEPĪNI		
alprazolāms*	<p>↑ alprazolāms AUC 1,35 (1,23-1,49) C_{max} 0,97 (0,92-1,03)</p>	<p>Klīniskā nozīme nav zināma.</p>

parenterāli lietots midazolāms*	↑ midazolāms (intravenozi) AUC 3,40 (3,04–3,79) C _{max} 1,02 (0,80–1,31)	Vienlaicīgai lietošanai jānorit apstākļos, kad ir nodrošināts klīniskais monitorings un atbilstoša medicīniskā aprūpe elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas gadījumā. Jāapsver iespēja samazināt parenterāli ievadītā midazolāma devu, jo īpaši, ja midazolāmu lieto vairāk nekā vienreiz.
perorāli lietots midazolāms*	↑ midazolāms (p. o.) AUC 8,96 (7,75–10,35) C _{max} 2,86 (2,52–3,25)	Perorāla midazolāma vai triazolāma lietošana vienlaikus ar telaprevīru ir kontrindicēta.
perorāli lietots triazolāms	↑ triazolāms CYP3A inhibīcija	
zolpidēms (miega līdzeklis, kas nepieder pie benzodiazepīnu grupas)*	↓ zolpidēms AUC 0,53 (0,45–0,64) C _{max} 0,58 (0,52–0,66) Mehānisms nav zināms.	Klīniskā nozīme nav zināma. Var būt nepieciešama neliela zolpidēma deva, lai sasniegtu efektivitāti.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
amlodipīns*	↑ amlodipīns AUC 2,79 (2,58–3,01) C _{max} 1,27 (1,21–1,33) CYP3A inhibīcija	Jāievēro piesardzība un jāapsver amlodipīna devas samazināšana. Ieteicama klīniska kontrole.
diltiazems felodipīns nikardipīns nifedipīns nizoldipīns verapamils	↑ kalcijs kanālu blokatori CYP3A inhibīcija un/vai ietekme uz P-gp transportu zarnās	Jāievēro piesardzība un ieteicama pacientu klīniska kontrole.
CCR5 ANTAGONISTI		
maraviroks*	↑ maraviroks AUC ₁₂ 9,49 (7,94–11,34) C _{max} 7,81 (5,92–10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73–11,85) Ņemot vērā vēsturiskos datus un telaprevīra eliminācijas ceļu, ir maz ticams, ka vienlaikus lietots maraviroks varētu ietekmēt telaprevīra koncentrāciju.	Ja vienlaikus tiek lietots telaprevīrs, maraviroks jālieto pa 150 mg divas reizes dienā.
KORTIKOSTEROĪDI		
<i>Sistēmiski</i> deksametazons	↓ telaprevīrs CYP3A indukcija	Vienlaicīgas lietošanas rezultātā var mazināties telaprevīra terapeitiskais iedarbīgums. Tādēļ šāda kombinācija jālieto piesardzīgi un jāapsver alternatīvas.
<i>inhalējami</i> flutikazons budezonīds	↑ flutikazons ↑ budezonīds CYP3A inhibīcija	Flutikazona vai budezonīda un telaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien iespējams ieguvums pacientam nepārsniedz kortikosteroīdu sistēmisko blakusparādību risku.
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
bosentāns	↑ bosentāns ↓ telaprevīrs bosentāns inducē CYP3A, telaprevīrs inhibē CYP3A un organisko anjonu transportpolipeptīdus (OATP)	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska kontrole.

LĪDZEKĻI PRET HIV: HIV PROTEĀŽU INHIBITORI (PI)		
atazanavīrs/ritonavīrs*	↓ telaprevīrs AUC 0,80 (0,76–0,85) C _{max} 0,79 (0,74–0,84) C _{min} 0,85 (0,75–0,98) ↑ atazanavīrs AUC 1,17 (0,97–1,43) C _{max} 0,85 (0,73–0,98) C _{min} 1,85 (1,40–2,44) telaprevīrs inhibē CYP3A	Šīs kombinācijas lietošanas gadījumā bieži ir hiperbilirubinēmija. Ieteicama klīniska un laboratoriska hiperbilirubinēmijas kontrole (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
darunavīrs/ritonavīrs*	↓ telaprevīrs AUC 0,65 (0,61–0,69) C _{max} 0,64 (0,61–0,67) C _{min} 0,68 (0,63–0,74) ↓ darunavīrs AUC 0,60 (0,57–0,63) C _{max} 0,60 (0,56–0,64) C _{min} 0,58 (0,52–0,63) mehānisms nav zināms	Nav ieteicams lietot telaprevīru kopā ar darunavīru/ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu)
fosamprenavīrs/ritonavīrs*	↓ telaprevīrs AUC 0,68 (0,63–0,72) C _{max} 0,67 (0,63–0,71) C _{min} 0,70 (0,64–0,77) ↓ amprenavīrs AUC 0,53 (0,49–0,58) C _{max} 0,65 (0,59–0,70) C _{min} 0,44 (0,40–0,50) mehānisms nav zināms	Nav ieteicams lietot telaprevīru kopā ar fosamprenavīru/ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu)
lopinavīrs/ritonavīrs*	↓ telaprevīrs AUC 0,46 (0,41–0,52) C _{max} 0,47 (0,41–0,52) C _{min} 0,48 (0,43–0,56) ↔ lopinavīrs AUC 1,06 (0,96–1,17) C _{max} 0,96 (0,87–1,05) C _{min} 1,1 (0,96–1,36) mehānisms nav zināms	Nav ieteicams lietot telaprevīru kopā ar lopinavīru/ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu)
LĪDZEKĻI PRET HIV: REVERSAIS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
efavirensz*	↓ telaprevīrs 1 125 mg ik pēc 8 stundām (atbilst 750 mg ik pēc 8 stundām) AUC 0,82 (0,73–0,92) C _{max} 0,86 (0,76–0,97) C _{min} 0,75 (0,66–0,86) ↓ efavirensz (+ TVR 1 125 mg ik pēc 8 stundām) AUC 0,82 (0,74–0,90) C _{max} 0,78 (0,68–0,85) C _{min} 0,90 (0,81–1,01) Efavirensz inducē CYP3A	Lietojot vienlaikus, jālieto telaprevīrs 1 125 mg q8h (skatīt 4.4. apakšpunktu).
tenofovīra dizoproksila fumarāts*	↔ telaprevīrs AUC 1,00 (0,94–1,07) C _{max} 1,01 (0,96–1,05) C _{min} 1,03 (0,93–1,14) ↑ tenofovīrs AUC 1,30 (1,22–1,39) C _{max} 1,30 (1,16–1,45) C _{min} 1,41 (1,29–1,54) ietekme uz P-gp transportu zarnās	Nepieciešama pastiprināta klīniska un laboratoriska kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

abakavīrs zidovudīns	Nav pētīts.	Telaprevīra ietekmi uz UDF-glikuroniltransferāzēm nevar izslēgt – tas var ietekmēt abakavīra vai zidovudīna koncentrāciju plazmā.
etravīrīns*	↓ telaprevīrs pa 750 mg ik pēc 8 stundām AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravīrīns (+ TVR 750 mg ik pēc 8 stundām) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Lietojot vienlaikus, deva nav jāpielāgo.
rilpivīrīns*	↓ telaprevīrs pa 750 mg ik pēc 8 stundām AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivīrīns (+ TVR 750 mg ik pēc 8 stundām) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Lietojot vienlaikus, deva nav jāpielāgo.
INTEGRĀZES INHIBITORI		
raltegravīrs*	↔ telaprevīrs AUC 1,07 (1,00–1,15) C _{max} 1,07 (0,98–1,16) C _{min} 1,14 (1,04–1,25) ↑ raltegravīrs AUC 1,31 (1,23–1,67) C _{max} 1,26 (0,97–1,62) C _{min} 1,78 (1,26–2,53)	Lietojot kopā, deva nav jāpielāgo.
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
atorvastatīns*	↑ atorvastatīns AUC 7,88 (6,82–9,07) C _{max} 10,6 (8,74–12,85) telaprevīrs inhibē CYP3A un OATP	Atorvastatīna un telaprevīra vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
fluvastatīns pitavastatīns pravastatīns rosuvastatīns	↑ statīns telaprevīrs inhibē CYP3A un OATP	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska novērošana. Informāciju par HMG-CoA reductāzes inhibitoriem, kuru lietošana vienlaikus ar INCIVO ir kontrindicēta, skatīt 4.3. apakšpunktā
HORMONĀLIE KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI/ESTROGĒNS		
etinilestradiols* noretindrons*	↓ etinilestradiols AUC 0,72 (0,69–0,75) C _{max} 0,74 (0,68–0,80) C _{min} 0,67 (0,63–0,71) ↔ noretindrons AUC 0,89 (0,86–0,93) C _{max} 0,85 (0,81–0,89) C _{min} 0,94 (0,87–1,00) mehānisms nav zināms	Ja vienlaikus ar telaprevīru lieto hormonālos kontraceptīvos līdzekļus, jāizmanto papildu nehormonālās kontracepcijas metodes. Pacientes, kuras lieto estrogēnus kā hormonu aizstājterapiju, klīniski jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas estrogēnu deficīta pazīmes. Skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu.

IMŪNSUPRESANTI		
ciklosporīns* takrolīms* sirolīms	<p>↑ ciklosporīns AUC 4,64 (3,90–5,51) C_{max} 1,32 (1,08–1,60) ↑ takrolīms AUC 70,3 (52,9–93,4) C_{max} 9,35 (6,73–13,0) ↑ sirolīms</p> <p>↑ telaprevīrs</p> <p>**aprēķināts, ņemot vērā datus, kas iegūti ar samazinātu devu</p> <p>CYP3A inhibīcija transportolbaltumu inhibīcija</p>	Būs nepieciešama izteikta imūnsupresanta devas samazināšana ar dozēšanas intervāla pagarināšanu vai bez tās. Lietojot vienlaikus ar telaprevīru, ieteicams rūpīgi sekot līdzi imūnsupresanta līmenim asinīs un nieru funkcijai un ar imūnsupresantu saistītās blakusparādības. Takrolīms var pagarināt QT intervālu.
INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI		
salmeterols	<p>↑ salmeterols CYP3A inhibīcija</p>	Salmeterola un telaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Šāda kombinācija var palielināt ar salmeterolu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību risku, iekļaujot QT pagarinājumu, sinusbradikardiju un sinusa tahikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
INSULĪNA SEKRĒCIJU VEICINOŠIE LĪDZEKĻI		
repaglinīds	<p>↑ repaglinīds telaprevīrs inhibē OATP</p>	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska novērošana.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
metadons*	<p>↓ R-metadons AUC 0,71 (0,66–0,76) C_{max} 0,71 (0,66–0,76) C_{min} 0,69 (0,64–0,75) Nekādas ietekmes uz nesaistītā R-metadona koncentrāciju. Metadona izstumšana no plazmas proteīniem.</p>	Uzsākot vienlaicīgu telaprevīra lietošanu, metadona devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr ieteicama klīniska kontrole, jo dažiem pacientiem var būt nepieciešama metadona devas pielāgošana balstterapijas laikā. Saistībā ar metadonu ir ziņots par QT intervāla pagarinājumu un <i>Torsades de Pointes</i> (skatīt 4.4. apakšpunktu). EKG jāpārbauda sākumā, kā arī regulāri telaprevīra terapijas laikā.
buprenorfīns*	<p>↔ buprenorfīns AUC 0,96 (0,84–1,10) C_{max} 0,80 (0,69–0,93) C_{min} 1,06 (0,87–1,30)</p>	Lietojot kopā ar telaprevīru, buprenorfīna deva nav jāpielāgo.
FDE-5 INHIBITORI		
sildenafil tadalafil vardenafil	<p>↑ FDE-5 inhibitori CYP3A inhibīcija</p>	Nav ieteicams vienlaikus lietot sildenafilu vai vardenafilu un telaprevīru. Tadalafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai var lietot uzmanīgi vienā deva, kas nepārsniedz 10 mg 72 stundās, pastiprināti kontrolējot ar tadalafilu saistītās blakusparādības. Sildenafilu vai tadalafilu un telaprevīra vienlaicīga lietošana, ārstējot pulmonālu arteriālu hipertensiju, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

PROTONU SŪKŅA INHIBITORI		
esomeprazols*	↔ telaprevīrs AUC 0,98 (0,91–1,05) C _{max} 0,95 (0,86–1,06)	Protonu sūkņa inhibitorus var lietot, nemainot devu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par INCIVO lietošanu grūtniecēm. Pētījumi dzīvniekiem nav pietiekami attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti cilvēkam (skatīt 5.3. apakšpunktu). INCIVO nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja viņas nelieto pretapaugļošanās līdzekļus.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tā kā INCIVO lietojams kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, kombinētajai terapijai piemērojamas tās pašas kontrindikācijas un brīdinājumi, kādi ir noteikti šīm zālēm.

Kombinētās ārstēšanas dēļ ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, reproduktīvā vecuma pacientēm un viņu partneriem, kā arī vīriešu kārtas pacientiem un viņu partnerēm ārstēšanas laikā ar INCIVO jālieto 2 efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Pēc INCIVO terapijas pabeigšanas jāievēro ieteikumi par kontracepciju, kas sniegti ribavirīna zāļu aprakstā un aprakstīti tālāk.

Hormonālo kontraceptīvo līdzekļu lietošanu INCIVO lietošanas laikā un divus mēnešus pēc INCIVO lietošanas pārtraukšanas var turpināt, taču tie var nebūt uzticami (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šajā laikā pacientēm reproduktīvajā vecumā jālieto divas efektīvas nehormonālas kontracepcijas metodes. Divus mēnešus pēc INCIVO lietošanas pabeigšanas hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi atkal ir piemēroti kā viena no divām nepieciešamajām efektīvajām dzimstības kontroles metodēm.

Papildu informāciju skatīt ribavirīna un alfa peginterferona zāļu aprakstā.

Barošana ar krūti

Telaprevīrs un tā nozīmīgākais metabolīts izdalās žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai telaprevīrs cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ņemot vērā iespējamās nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, kombinētās terapijas dēļ ar alfa peginterferonu un ribavirīnu barošana ar krūti pirms terapijas uzsākšanas jāizbeidz. Skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Fertilitāte

Novērtējot žurkām, INCIVO neietekmēja fertilitāti vai auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

INCIVO neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav veikti pētījumi par INCIVO ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem, kuri lietojuši INCIVO, ziņots par ģīboni un retinopātiju, kas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Vairāk informācijas skatīt arī alfa peginterferona un ribavirīna zāļu aprakstā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējais INCIVO drošuma profils ir balstīts uz 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu (gan kontrolētu, gan nekontrolētu) datu apkopojumu par 3 441 pacientu, kas saņēma INCIVO kombinēto terapiju.

INCIVO jālieto kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Informāciju par blakusparādībām, kuras saistītas ar šīm zālēm, skatīt to zāļu aprakstos.

INCIVO grupā vismaz vidējai smaguma pakāpei (> 2. kategorijai) atbilstošo zāļu blakusparādību (ZB) biežums bija lielāks nekā placebo grupā.

INCIVO/placebo ārstēšanas posmā visbiežāk novērotās ZB INCIVO grupā (biežums $\geq 5,0\%$), kuru smagums atbilda vismaz 2. kategorijai, bija anēmija, izsitumi, nieze, slikta dūša un caureja.

INCIVO/placebo ārstēšanas posmā visbiežāk novērotās ZB INCIVO grupā (biežums $\geq 1,0\%$), kuras atbilda vismaz 3. kategorijai, bija anēmija, izsitumi, trombocitopēnija, limfopēnija, nieze un slikta dūša.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

INCIVO ZB minētas 3. tabulā.

ZB ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm (OSK) un biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$). Katrā sastopamības biežuma grupā NB sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. INCIVO blakusparādības (lietojot kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu) pacientiem ar HCV infekciju klīniskajos pētījumos^a un pēcreģistrācijas periodā		
Orgānu sistēmu klase (OSK)	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības INCIVO, alfa peginterferona un ribavirīna kombinētā terapija
Infekcijas un infestācijas	bieži	mutes dobuma kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	ļoti bieži	anēmija
	bieži	trombocitopēnija ^b , limfopēnija ^b
Endokrīnās sistēmas traucējumi	bieži	hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži	hiperurikēmija ^b , hipokaliēmija ^b
	retāk	podagra
Nervu sistēmas traucējumi	bieži	garšas sajūtas pārmaiņas, ģībonis
Acu bojājumi	retāk	retinopātija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	slikta dūša, caureja, vemšana, hemoroīdi, proktalģija
	bieži	nieze ap anālo atveri, rektāla asiņošana, anālās atveres plīsums
	retāk	proktīts, pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	bieži	hiperbilirubinēmija ^b
Ādas un zemādas audu bojājumi	ļoti bieži	nieze, izsitumi
	bieži	ekzēma, sejas tūska, ekzfoliatīvi izsitumi
	retāk	zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), nātrene
	reti	SDŽS, TEN, multiformā eritēma
Niešu un urīnizvades sistēmas traucējumi	retāk	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^b , pre-renalā azotēmija ar akūtu nieru mazspēju vai bez tās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži	perifēra tūska, dīvaina produkta garša

^a ar placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos (apvienotie dati) par 1 346 pacientiem ar HCV infekciju

^b norādītā sastopamība pamatojas uz ziņoto blakusparādību biežumu (skatīt arī *Laboratorisko vērtību novirzes tālāk*)

Papildu pētījuma – C211 pētījuma – analizē kombinētās terapijas drošuma profils, INCIVO lietojot pa 1 125 mg divas reizes dienā, bija līdzīgs INCIVO drošuma īpašībām pacientiem, kas lietoja kombinēto terapiju ar INCIVO pa 750 mg ik pēc 8 stundām. Jaunas drošuma atrades nav atklātas.

Laboratorisko vērtību novirzes

2. un 3. fāzes placebo kontrolēto pētījumu datu apkopojumā atsevišķas vismaz vidējas intensitātes (2. kategorijas) laboratorisko vērtību novirzes, kuras saistītas ar sākotnējo rādītāju pasliktināšanos un uzskatāmas par ZB, novērotas ar INCIVO kombinēto terapiju ārstētiem pacientiem ar HCV infekciju, parādītas tabulā tālāk.

4. tabula. Atsevišķas laboratorisko vērtību novirzes (DAIDS^a ≥ 2. kategorija), kas saistītas ar sākotnējo rādītāju pasliktināšanos un tiek uzskatītas par blakusparādībām ar HCV inficētiem pacientiem, kuri ārstēti ar INCIVO kombinētā terapijā, no apkopotiem datiem no placebo kontrolētiem 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem

	2. kategorija	3. kategorija	4. kategorija
Palielināšanās^b			
urīnskābe	17,9% (10,1 – 12,0 mg/dl)	4,6% (12,1 – 15,0 mg/dl)	1,1% (> 15,0 mg/dl)
bilirubīns	13,6% (1,6 – 2,5 x NAR)	3,6% (2,6 – 5,0 x NAR)	0,3% (> 5,0 x NAR)
kopējais holesterīns	15,4% (6,20 – 7,77 mmol/l 240 – 300 mg/dl)	2,0% (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl)	NP
zema blīvuma lipoproteīni	6,9% (4,13 – 4,90 mmol/l 160 – 190 mg/dl)	2,5% (≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NP
kreatinīns	0,9% (1,4 – 1,8 x ULN)	0,2% (1,9 – 3,4 x ULN)	0% (> 3,4 x ULN)
Samazināšanās^b			
hemoglobīns	27,0% (< 10 – 9,9 g/dl vai jebkāda pazemināšanās 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0 – 8,9 g/dl vai jebkāda pazemināšanās ≥ 4,5 g/dl)	1,1% (< 7,0 g/dl)
trombocītu skaits	24,4% (50 000– 99 999/mm ³)	2,8% (25 000– 49 999/mm ³)	0,2% (< 25 000/mm ³)
absolūtais limfocītu skaits	13,1% (500 – 599/mm ³)	11,8% (350 – 499/mm ³)	4,8% (< 350/mm ³)
kālijs	1,6% (2,5 – 2,9 mEq/l)	0% (2,0 – 2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

NP = nav pierādījumu.

^a Apkopotajiem laboratoriju datu kopumiem tika izmantota AIDS tabulas daļa blakusparādību smaguma pakāpes novērtēšanai pieaugušajiem un bērniem (*Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events*; DAIDS, versija 1.0, 2004. g. decembris).

^b Samazināšanās biežums tika aprēķināts pēc pacientu skaita katram parametram.

Līdzīgā daļā laboratorisko vērtību līdz 24. nedēļai atgriežas līmenī, kāds novērots, lietojot alfa peginterferonu un ribavirīnu, izņemot trombocītu skaitu, kas līdz 48. nedēļai saglabājas zemākā līmenī, nekā novērots, lietojot alfa peginterferonu un ribavirīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātu urīnskābes līmeni serumā INCIVO terapijas laikā, lietojot šīs zāles kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, novēro ļoti bieži. Nākamajās 8 nedēļās pēc INCIVO terapijas pabeigšanas urīnskābes vērtība parasti samazinās un tuvinās tai, kāda novērota pacientiem, kuri saņem tikai alfa peginterferonu un ribavirīnu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Izsitumi

Kombinētas INCIVO terapijas laikā ir aprakstītas smagas, potenciāli dzīvībai bīstamas un letālas ādas reakcijas, arī DRESS, SDŽS un TEN (skatīt 4.4. apakšpunktu). Placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos kopējais izsitumu biežums un smagums bija lielāks, lietojot INCIVO kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. INCIVO lietošanas laikā par izsitumiem (jebkādas pakāpes) ziņoja 55% pacientu, kuri saņēma INCIVO kombinēto terapiju, un 33% pacientu, kuri saņēma alfa peginterferonu un ribavirīnu.

Vairāk nekā 90% gadījumu izsitumi bija viegli vai vidēji smagi. Izsitumi, par kuriem ziņoja INCIVO kombinētās terapijas laikā, parasti tika raksturoti kā niezoši, ekzēmai līdzīgi izsitumi, un tie aptvēra mazāk nekā 30% no ķermeņa virsmas laukuma. Pusē gadījumu izsitumi parādījās pirmo 4 nedēļu laikā, taču tie var parādīties jebkurā brīdī INCIVO kombinētās terapijas laikā. Vieglu un vidēji smagu izsitumu dēļ INCIVO kombinētā terapija nav jāizbeidz.

Ieteikumus par izsitumu kontroli un INCIVO, ribavirīna un alfa peginterferona lietošanas pārtraukšanu skatīt 4.4. apakšpunktā. Pacienti, kuriem radušies viegli līdz vidēji smagi izsitumi, jānovēro, lai konstatētu, vai pazīmes neprogresē; tomēr progresēšanu nenovēroja biežāk (mazāk nekā 10% gadījumu). Klīniskajos pētījumos lielākajai daļai pacientu tika lietoti antihistamīni un lokāli lietojamie kortikosteroīdi. Pēc INCIVO lietošanas pabeigšanas vai pārtraukšanas stāvoklis saistībā ar izsitumiem uzlabojas; tomēr izsitumu pilnīgai izzušanai var būt nepieciešams vairākas nedēļas.

Anēmija

Placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos par anēmiju (jebkādas pakāpes) ziņoja 32,1% pacientu, kuri saņēma INCIVO kombinēto terapiju, un 14,8% pacientu, kuri saņēma alfa peginterferonu un ribavirīnu. Anēmijas ārstēšanai izmantoja ribavirīna devas samazināšanu. Ribavirīna devas samazināšana anēmijas dēļ bija nepieciešama 21,6% pacientu, kuri saņēma INCIVO kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 9,4% pacientu, kuri saņēma tikai alfa peginterferonu un ribavirīnu. Eritropoēzi stimulējošo līdzekļu (ESL) lietošana parasti nebija atļauta, un 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumos tos lietoja tikai 1% pacientu. Placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos INCIVO/placebo terapijas fāzē 2,5% pacientu, kuri saņēma INCIVO kombinēto terapiju, un 0,7% pacientu, kuri saņēma tikai alfa peginterferonu un ribavirīnu, ziņots par asins pārlišanu. Asins pārlišanas biežums visā pētījuma periodā bija attiecīgi 4,6% un 1,6%. Placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos tikai INCIVO terapija anēmijas dēļ tika izbeigta 1,9% pacientu, bet INCIVO kombinētā terapijas anēmijas dēļ tika izbeigta 0,9% pacientu; salīdzinājumam, pacientiem, kuri saņēma alfa peginterferonu un ribavirīnu, šis rādītājs bija 0,5% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Anorektālās pazīmes un simptomi

Klīniskajos pētījumos lielākā daļa šo traucējumu (piemēram, hemoroīdi, diskomforta sajūta anorektālajā rajonā, nieze anālās atveres rajonā un dedzināšanas sajūta taisnajā zarnā) bija viegli līdz vidēji; ārstēšanas pārtraukšana bija nepieciešama tikai dažos gadījumos, un blakusparādības izzuda pēc tam, kad bija pabeigta INCIVO lietošana.

Pacienti, kam vienlaikus ir HIV-1 infekcija

INCIVO vispārējās drošuma īpašības pacientiem, kam vienlaikus ir HCV un HIV-1 infekcija (kas vai nu nēlto pretretrovīrusu zāles, vai tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm) bija līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem, kam ir tikai HCV infekcija, izņemot pacientus, kuri saņēma atazanavīru un ritonavīru, kam bieži līdz 2. nedēļai palielinājās netiešā bilirubīna vidējā koncentrācija (arī 3. vai 4. pakāpes), kas līdz 12. nedēļai gandrīz pilnībā atjaunojās sākotnējā stāvoklī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem veikta aknu transplantācija un nav aknu cirozes

Iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem ar HCV-1 inficētiem pacientiem, kuri bija aknu transplantāta recipienti un saņēma stabilu imūnsupresanta takrolīma vai A ciklosporīna devu, INCIVO vispārējās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas INCIVO drošuma īpašībām pacientiem, kuriem anamnēzē nebija aknu transplantācijas, lai arī INCIVO lietošanas posmā biežāk tika ziņots par

anēmiju (apvienotos 2.-3. fāzes drošuma datos attiecīgi 55,4% un 32,1%). Sākot ārstēšanu ar INCIVO, anēmijas mazināšanai tika lietota mazāka ribavirīna deva (600 mg dienā); visā ārstēšanas laikā ribavirīna deva vēl papildus tika samazināta 36,5% pacientu, 41,9% pacientu saņēma ESL, bet 21,6% pacientu tika veikta asins pārliešana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu, "Imūnsupresanti").

Pediatriskā populācija

INCIVO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā lietotā INCIVO deva, kāda dokumentēta, ir 1 875 mg ik pēc 8 stundām 4 dienu garumā veselīgiem brīvprātīgajiem. Šajā pētījumā, lietojot 1 875 mg ik pēc 8 stundām, pacienti sākām biežām blakusparādībām ziņots biežāk, nekā lietojot 750 mg ik pēc 8 stundām: slikta dūša, galvassāpes, caureja, samazināta ēstgriba, garšas sajūtas pārmaiņas un vemšana.

Specifisks antidots gadījumiem, ja notikusi INCIVO pārdozēšana, nav pieejams. INCIVO pārdozēšanas ārstēšanu veido vispārēji atbalstoši pasākumi, tostarp organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju monitorings, un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ja indicēta neabsorbētās aktīvās vielas izvadīšana no organisma, to var izdarīt, izraisot vemšanu vai veicot kuņģa skalošanu. Kuņģa skalošana jāveic tikai tad, ja to var izdarīt stundas laikā pēc iekšķīgas lietošanas. Lai palīdzētu izvadīt no organisma neabsorbēto aktīvo vielu, var būt lietderīgi lietot arī aktivēto ogli.

Nav zināms, vai telaprevīrs ir izvadāms no organisma peritoneālās vai hemodialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešs darbības pretvīrusu līdzeklis, ATĶ kods: J05AE11

Darbības mehānisms

Telaprevīrs ir inhibitor, kas iedarbojas uz HCV NS3•4A serīna proteāzi, kura ir būtiski nepieciešama vīrusa replikācijai.

Pētījumi *in vitro*

Telaprevīra aktivitāte pret HCV

1.5 apakštipa HCV replikācijas testā telaprevīra IC₅₀ vērtība pret savvaļas tipa HCV bija 0,354 μM, kas bija līdzīgs kā infekciozā 1.a apakštipa vīrusa testā, kad IC₅₀ bija 0,28 μM.

Rezistence

HCV variantiem, kuri bija saistīti ar viroloģisku neveiksmi ārstēšanas laikā vai slimības recidīvu, replikācijas testā tika noteikta, izmantojot uz konkrētu vietu vērstu mutaģenēzi. Variantiem V36A/M, T54A/S, R155K/T un A156S rezistences līmenis pret telaprevīru *in vitro* bija zemāks (3 - 25 reizes augstāka telaprevīra IC₅₀), bet variantiem A156V/T un V36M+R155K rezistences līmenis pret telaprevīru *in vitro* bija augstāks (> 25 reizes augstāka telaprevīra IC₅₀). Replikācijas varianti, kas veidoti no sekvencēm, kuras izdalītas no pacientiem, uzrādīja līdzīgus rezultātus.

In vitro replikācijas kapacitāte variantiem, kuri bija rezistenti pret telaprevīru, bija zemāka nekā savvaļas tipa vīrusam.

Krustotā rezistence

Pret telaprevīru rezistentajiem variantiem pārbaudīja krustoto rezistenci pret proteāžu inhibitoriem HCV replikācijas sistēmā. Replikācijas variantiem ar vienu aizvietošanu 155. vai 156. pozīcijā un dubultajiem variantiem ar aizvietošumiem 36. un 155. pozīcijā tika konstatēta krustotā rezistence pret visiem pārbaudītajiem proteāžu inhibitoriem plašā jutīguma spektrā. Visiem pētītajiem pret telaprevīru rezistentajiem variantiem saglabājās pilnīgs jutīgums pret alfa interferonu, ribavīrīnu un attiecīgajiem HCV nukleozīdu un ne-nukleozīdu polimerāzes inhibitoriem replikācijas sistēmā. Nav klīnisko datu par atkārtotu terapiju tādiem pacientiem, kuriem terapijas kurss uz HCV NS3-4A proteāžu inhibitora bāzes, piemēram, ar telaprevīru, bijis nesekmīgs; tāpat nav datu par atkārtotiem telaprevīra kursiem.

Klīniskie viroloģijas pētījumi

Telaprevīra 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos iepriekš neārstēti un iepriekš nesekmīgi ārstēti pacienti ar dominējošiem pret telaprevīru rezistentiem variantiem pētījuma sākumā (pirms terapijas) bija reti (V36M, T54A un R155K < 1%, bet T54S 2,7%). Dominējoša rezistence pret telaprevīru pētījuma sākumā neizslēdz sekmīgu ārstēšanu ar telaprevīru, alfa peginterferonu un ribavīrīnu. Dominējošo pret telaprevīru rezistentu variantu ietekme sākotnēji varētu būt lielāka pacientiem ar vāju atbildes reakciju pret interferonu, piemēram, pacientiem, kuriem iepriekš nav bijis atbildes reakcijas.

Kopumā 3. fāzes pētījumā 215 no 1 169 pacientiem, kuri tika ārstēti ar T12/PR shēmu, bija viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā (n = 125) vai slimības recidīvs (n = 90). Pamatojoties uz populācijas HCV sekvencēšanas analīzēm šiem 215 pacientiem, pret telaprevīru rezistentu HCV variantu izplatība tika konstatēta 105 (84%) viroloģiskās neveiksmes gadījumos un 55 (61%) slimības recidīva gadījumos, savukārt savvaļas tipa vīruss tika konstatēts 15 (12%) viroloģiskās neveiksmes gadījumos un 24 (27%) slimības recidīva gadījumos. Par 16 (7%) pacientiem HCV sekvencēšanas dati nebija pieejami. Pret telaprevīru rezistentu variantu sekvenču analīzē tika konstatēti aizvietošumi 4 pozīcijās NS3-4A proteāzes rajonā, kas atbilst telaprevīra darbības mehānismam (V36A/M, T54A/S, R155K/T un A156S/T/V). 3. fāzes klīniskajā pētījumā C211 jauno vīrusa variantu veids pacientiem, kas telaprevīru lietoja pa 1 125 mg divas reizes dienā, un pacientiem, kas telaprevīru lietoja pa 750 mg ik pēc 8 stundām, neatšķīrās. Viroloģiskas neveiksmes konstatēšanas laikā to pacientu, kuriem bija pret telaprevīru rezistenti vīrusa varianti, proporcionālais daudzums abās terapijas grupās bija līdzīgs. Viroloģiskā neveiksme telaprevīra lietošanas laikā galvenokārt bija saistīta ar variantiem, kuriem bija augstāks rezistences līmenis, savukārt slimības recidīvs galvenokārt bija saistīts ar variantiem, kuriem bija zemāks rezistences līmenis, vai ar savvaļas tipa vīrusu.

Pacientiem ar HCV 1.a genotipu galvenokārt bija V36M un R155K atsevišķie un kombinētie varianti, savukārt pacientiem ar HCV 1.b genotipu galvenokārt bija V36A, T54A/S un A156S/T/V varianti. Iemesls šai atšķirībai varētu būt augstāka ģenētiskā barjera V36M un R155K aizvietošumiem 1.b genotipā salīdzinājumā ar 1.a genotipu. Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar telaprevīru, viroloģisko neveiksmi ārstēšanas laikā biežāk novēroja pacientiem ar 1.a genotipu nekā pacientiem ar 1.b genotipu, un biežāka tā bija pacientiem, kuriem iepriekš atbildes reakcija nebija novērota vispār, nekā pārejās populācijās (iepriekš neārstēti pacienti, pacienti ar slimības recidīvu pēc iepriekšējas ārstēšanas, pacienti ar iepriekšēju daļēju atbildes reakciju; skatīt 5.1. apakšpunktu, "Klīniskā pieredze", "Efektivitāte iepriekš ārstētiem pieaugušajiem").

HPC3008 pētījumā ar HCV un HIV-1 vienlaicīgi inficētiem pacientiem novērotais rezistences raksturojums bija līdzīgs rezistences raksturojumam tikai ar HCV inficētiem pacientiem.

HPC3006 pētījumā iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem ar HCV-1 inficētiem pacientiem, kuriem bija veikta aknu transplantācija un kuri saņēma stabilu imūnsupresanta takrolīma vai A ciklosporīna

devu, rezistences raksturojums bija līdzīgs ar rezistences raksturojumu pacientiem, kuri bija inficēti ar HCV-1 un kuriem aknu transplantācija nebija veikta.

Novērošanas analīze par pacientiem, kuri tika ārstēti ar INCIVO, bet kuriem netika panākts NVAR, liecināja, ka populācija ar savvaļas tipa vīrusu pieauga, bet populācija ar pret telaprevīru rezistentajiem variantiem laika gaitā pēc telaprevīra terapijas noslēgšanas kļuva nenosakāma. No kopskaitā 255 iepriekš neārstētajiem un iepriekš ārstētajiem pacientiem 3. fāzes pētījumos Nr. 108, 111 un C216, kuriem ārstēšanas laikā bija izveidojušies pret telaprevīru rezistenti varianti, 152 (60%) pacientiem populācijas sekvencēšanā rezistenti varianti vairs netika konstatēti (vidējais novērošanas ilgums 10 mēneši). No 393 rezistentajiem variantiem, kuri bija konstatēti 255 pacientiem, vairs nebija konstatējami 68% NS3-36, 84% NS3-54, 59% NS3-155, 86% NS3-156 un 52% NS3-36M+NS3-155K variantu.

Novērošanas pētījumā, kurā piedalījās 98 iepriekš neārstēti un iepriekš nesekmīgi ārstēti pacienti, kuri bija ārstēti ar INCIVO shēmu 2. fāzes vai 3. fāzes pētījumā un kuriem nebija panākts NVAR, pret telaprevīru rezistenti varianti vairs nebija konstatējami 85% (83/98) pacientu (vidējais novērošanas ilgums 27,5 mēneši). Klonālā sekvencēšanas analīze par to pacientu apakškopu, kuriem nebija savvaļas tipa HCV, veicot populācijas sekvencēšanu (n = 20) un salīdzinot rezistentu variantu izzūšanu pirms telaprevīra terapijas uzsākšanas un novērošanas laikā, liecināja, ka HCV varianta populācija visiem pacientiem bija atgriezusies līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas. Sekvenčot pēc populācijas, vidējais laiks, kurā pret telaprevīru rezistentie varianti kļuva nenosakāmi, variantiem NS3-36 (seši mēneši), NS3-155 (deviņi mēneši) un NS3-36M+NS3-155K (12 mēneši) (šie varianti galvenokārt konstatēti pacientiem ar 1a genotipu) bija ilgāks nekā variantiem NS3-54 (divi mēneši) un NS3-156 (trīs mēneši) (šie varianti galvenokārt konstatēti pacientiem ar 1b genotipu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

INCIVO efektivitāte un drošums pacientiem ar hronisku 1a genotipa C hepatītu tika novērtēta četros 3. fāzes pētījumos: trīs pētījumos, kuros piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, un vienā pētījumā, kurā piedalījās iepriekš ārstēti pacienti (ar slimības recidīvu daļēju atbildes reakciju vai bez atbildes reakcijas). Pacientiem šajos pētījumos – 108, 111 un C216. – bija kompensēta aknu slimība, nosakāma HCV RNS, un aknu histopatoloģiskā aina bija atbilstoša hroniskam C hepatītam. Ja vien nebija noteikts citādi, INCIVO tika lietots devā 750 mg ik pēc 8 stundām; alfa-2a peginterferona deva bija 180 µg nedēļā, un ribavirīna deva bija 1 000 mg dienā (pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg) vai 1 200 mg dienā (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). HCV RNS vērtības plazmā tika noteiktas, izmantojot COBAS® TaqMan® HCV testu (versija 2.0), kuru paredzēts izmantot ar High Pure sistēmu. Zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža šim testam bija 25 SV/ml.

Aprakstot 3. fāzes pētījumu iznākumu pētījumiem Nr. 108, 111 un C216, SVR, kas uzskatīts par viroloģisku izārstēšanos, tika definēts, pamatojoties uz HCV RNS rezultātiem pētījuma 72. vizītes logā, izmantojot pēdējo mērījumu loga. Ja nebija datu pētījuma 72. vizītes logā, tika izmantoti pēdējie HCV RNS dati, sākot no novērošanas 12. nedēļas. Turklāt, lai noteiktu SVR, tika izmantotas kvantitatīvās noteikšanas robeža 25 SV/ml.

Aprakstot 3. fāzes pētījuma iznākumus pētījumiem C211, HPC3008 un HPC3006, SVR12, kas uzskatīts par viroloģisku izārstēšanos, tika definēts, pamatojoties uz HCV RNS līmeni zem noteikšanas robežas (25 SV/ml), izmantojot pēdējās noteikšanas reizes rezultātu apmeklējumu logā 12 nedēļas pēc plānotajām terapijas beigām.

Efektivitāte iepriekš neārstētiem pieaugušajiem

Pētījums C211

Pētījums C211 bija nejaušināts, atklāts 3. fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās terapiju iepriekš nelietojuši pacienti, kas nejaušināti tika iedalīti vienā no divām terapijas grupām: INCIVO pa 750 mg ik pēc 8 stundām [T12(q8h)/PR] vai INCIVO pa 1 125 mg divas reizes dienā [T12(b.i.d.)/PR] kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu. Primārais mērķis bija pierādīt T12(b.i.d.)/PR līdzvērtīgumu T12(q8h)/PR. Visi pacienti saņēma 12 nedēļas ilgu INCIVO terapiju kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu. 12. nedēļā INCIVO lietošana beidzās un pacienti turpināja lietot

alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu. Kopējais terapijas ilgums tika noteikts, pamatojoties uz pacienta individuālo virusoloģisko reakciju terapijas laikā. Ja pacientam tika panākts nenoteicams HCV RNS līmenis (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) 4. nedēļā, kopējais terapijas ilgums bija 24 nedēļas. Pārējos gadījumos kopējais terapijas ilgums bija 48 nedēļas.

Pētījumā iesaistīto 740 pacientu vidējais vecums bija 51 gads (intervāls: no 18 līdz 70); 60% pacientu bija vīrieši; 21% ķermeņa masas indekss bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% dalībnieku bija melnādaini; 2% dalībnieku bija aziātu izcelsmes; 85% HCV RNS līmenis pētījuma sākumā bija $\geq 800\,000 \text{ SV/ml}$; 15% bija tiltveida fibroze; 14% bija ciroze; 57% bija 1a genotipa HCV, bet 43% bija 1b genotipa HCV.

SVR12 daudzums T12(b.i.d.)/PR grupā bija 74% (274/369), salīdzinot ar 73% (270/371) T12(q8h)/PR grupā, un atšķirības 95% ticamības intervāls bija: -4,9%, 12,0%. 95% TI apakšējā robeža (-4,9%) bija lielāka par iepriekš noteikto līdzvērtīguma robežu -1,1%, tādēļ tika pierādīts T12(b.i.d.)/PR līdzvērtīgums T12(q8h)/PR. 5. tabulā norādīta informācija par reakcijas īpatnību un T12(b.i.d.)/PR un T12(q8h)/PR grupā.

5. tabula. Reakcijas īpatnība: pētījums C211		
Terapijas iznākums	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
Nenoteicams HCV RNS līmenis (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) 4. nedēļā ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
Nenoteicams HCV RNS līmenis (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) 4. un 12. nedēļā	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR pacientiem ar nenoteicamu HCV RNS līmeni (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) 4. un 12. nedēļā	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR pacientiem, kuriem nebija nenoteicams HCV RNS līmeni (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) 4. un 12. nedēļā	45% (56/125)	45% (61/137)
Pacienti bez SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Virusoloģiska neveiksme terapijas laikā ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Slimības recidīvs ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Cits ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO pa 125 mg divas reizes dienā 12 nedēļas kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 24 vai 48 nedēļas; T12(q8h)/PR: INCIVO pa 750 mg ik pēc 8 stundām 12 nedēļas kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 24 vai 48 nedēļas.

^a Pacienti ar pamatojumu kopējo terapijas ilgumu 24 nedēļas.

^b Virusoloģiska neveiksme terapijas laikā bija pacientiem, kas atbilda protokolā noteiktiem virusoloģiskajiem kritērijiem terapijas pārtraukšanai un/vai kuriem bija vīrusa „uzliesmojums”.

^c Recidīvs tika definēts kā HCV RNS līmenis zem 25 SV/ml plānotajās terapijas beigās, kam seko HCV RNS $\geq 25 \text{ SV/ml}$ pēdējā novērojuma reizē SVR uzraudzības apmeklējuma logā. Aprēķinot recidīva biežumu, saucējs ir to pacientu skaits, kuriem panākta reakcija terapijas beigās (HCV RNS $< 25 \text{ SV/ml}$).

^d Citi ir pacienti ar nenoteicamu HCV RNS plānotajās terapijas beigās, kuriem nebija vīrusa „uzliesmojuma”, kā arī pacienti, kuriem plānotā uzraudzības laikā SVR nebija noteikts.

6. tabulā redzams SVR īpatnība atkarībā no IL28B genotipa un aknu fibrozes stadijas pētījuma sākumā.

6. tabula. SVR īpatsvars pacientu apakšgrupās: pētījums C211		
Apakšgrupa	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
IL28B genotips		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Aknu fibroze pētījuma sākumā		
Nav fibrozes vai tā ir minimāla	80% (138/172)	79% (140/177)
Portālā fibroze	79% (75/95)	80% (68/85)
Tiltveida fibroze	67% (32/48)	64% (38/59)
Ciroze	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO pa 1 125 mg divas reizes dienā 12 nedēļas kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 24 vai 48 nedēļas;

T12(q8h)/PR: INCIVO pa 750 mg ik pēc 8 stundām 12 nedēļas kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 24 vai 48 nedēļas

Pētījums Nr. 108 (ADVANCE)

Pētījums Nr. 108 bija nejaušināts, dubultmaskēts, paralēlu grupu, placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti. INCIVO tika lietots pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās (T8/PR shēma) vai pirmajās 12 ārstēšanas nedēļās (T12/PR shēma), kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu, kurus lietoja 24 vai 48 nedēļas. Pacienti, kuriem 4. un 12. nedēļā bija nosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams), ārstēšanu ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu saņēma 24 nedēļas, bet pacienti, kuriem 4. un 12. nedēļā bija nosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams), ārstēšanu ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu saņēma 48 nedēļas. Kontroles shēmai (Pbo/PR) bija fiksēts ārstēšanas ilgums 48 nedēļas, no kurām pirmajās 12 nedēļās lietoja telaprevīra placebo, bet 48 nedēļas — alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu.

1 088 pētījumā iesaistīto pacientu vidējais vecums bija 49 gadi (amplitūda: 18 līdz 69); 58% pacientu bija vīrieši; 23% pacientu ķermeņa masas indekss bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 9% bija pacienti ar melnu ādas krāsu; 11% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; 77% sākotnējais HCV RNS līmenis bija $\geq 800\,000 \text{ SV/ml}$; 15% bija tiltveida fibroze; 6% bija ciroze; 59% bija HCV 1.a genotips; un 40% bija HCV 1.b genotips.

NVAR biežums T8/PR grupā bija 72% (261/364) ($P < 0,0001$, salīdzinot ar Pbo/PR48 grupu).

7. tabulā ir redzams atbildes reakcijas biežums, lietojot ieteikto T12/PR shēmu, un Pbo/PR48 grupā.

7. tabula. Atbildes reakcijas biežums: pētījums Nr. 108		
	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
Ārstēšanas iznākums		
NVAR ^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
Ne nosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) 4. un 12. nedēļā (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
NVAR pacientiem ar eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Nav eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
NVAR pacientiem bez eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
HCV RNS < 25 SV/ml ārstēšanas beigās	82% (299/363)	62% (225/361)
Recidīvs	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 24 vai 48 nedēļas;

Pbo/PR: placebo 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 48 nedēļas

^a $P < 0,0001$; T12/PR salīdzinājumā ar Pbo/PR48. NVAR biežuma atšķirības (95% ticamības intervāls) starp T12/PR un Pbo/PR grupām bija 33 (26, 39).

^b 95% ticamības intervāls

Visās apakšgrupās pēc dzimuma, vecuma, rases, etniskās piederības, ķermeņa masas indeksa, HCV genotipa apakštīpa, sākotnējiem HCV RNS rādītājiem (< 800 000, ≥ 800 000 SV/ml), un aknu fibrozes apmēra augstāks NVAR rādītājs (absolūtā atšķirība vismaz 28%) bija T12/PR grupā, salīdzinot ar Pbo/PR48 grupu. 8. tabulā ir redzams NVAR biežums pacientu apakšgrupās.

8. tabula. NVAR biežums dažādās pacientu apakšgrupās: pētījums Nr. 108		
Apakšgrupa	T12/PR	Pbo/PR
Vīrieši	78% (166/214)	46% (97/211)
Vecums no 45 līdz ≤ 65 gadiem	73% (157/214)	39% (85/216)
Melna ādas krāsa	62% (16/26)	29% (8/28)
Spāņu/latīņamerikāņu izcelsme	77% (27/35)	39% (15/38)
ĶMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
Sākotnējais HCV RNS rādītājs ≥ 800 000 SV/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV 1.a genotips	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV 1.b genotips	84% (119/142)	51% (75/149)
Aknu fibroze pētījuma sākumā		
Bez fibrozes, minimāla fibroze vai portāla fibroze	82% (237/290)	49% (140/288)
Tiltveida fibroze	63% (33/52)	35% (18/52)
Ciroze	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 24 vai 48 nedēļas;
Pbo/PR: placebo 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļas.

Pētījums Nr. 111 (ILLUMINATE)

Pētījums Nr. 111 bija nejaušināts, atklāts 3. fāzes pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti. Pētījuma plānojums bija veidots tā, lai salīdzinātu NVAR biežumu pacientiem ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā, kuri 12 nedēļas ārstēti ar INCIVO kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu, kurus lietoja 24 nedēļas (T12/PR24 shēma) vai 48 nedēļas (T12/PR48 shēma). Pacienti ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā 20. nedēļā tika nejaušināti, lai ārstēšanu ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu saņemtu 24 vai 48 nedēļas. Pirmais novērtējums bija vismaz vienlīdzīgas iedarbības novērtējums pacientiem ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā, 24 nedēļu shēmā salīdzinājumā ar 48 nedēļu shēmu piemērojot -10,5% robežu.

540 pētījumā iesaistīto pacientu vidējais vecums bija 51 gads (amplitūda: 19 līdz 70); 60% pacientu bija vīrieši; 32% pacientu ķermeņa masas indekss bija ≥ 30 kg/m²; 14% bija pacienti ar melnu ādas krāsu; 10% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; 82% sākotnējais HCV RNS līmenis bija > 800 000 SV/ml; 16% bija tiltveida fibroze; 11% bija ciroze; 72% bija HCV 1.a genotips un 27% bija HCV 1.b genotips.

Nenosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā bija kopumā 352 (65%) pacientiem. 9. tabulā ir iekļauta informācija par atbildes reakcijas biežumu. Pacientiem ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā alfa-2a peginterferona un ribavirīna terapijas papildzināšana līdz 48 nedēļām neradīja nekādu papildu ieguvumu (NVAR biežuma atšķirība 2%; 95% ticamības intervāls: -4%, 8%).

9. tabula. Atbildes reakcijas biežums: pētījums Nr. 111			
Ārstēšanas iznākums	Pacienti ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā		T12/PR Visi pacienti^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
NVAR	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
HCV RNS < 25 SV/ml ārstēšanas beigās	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Recidīvs	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 24 nedēļas.

T12/PR48: INCIVO 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļas.

^a Visu pacientu skaitā iekļauti 322 pacienti ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā un vēl 218 citi pacienti, kuri ārstēti pētījumā (118 pacienti, kuriem 4. un 12. nedēļā bija nosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms), un 100 pacienti, kuri izbeidza dalību pētījumā pirms 20. nedēļas, kad notika nejaušināšana).

^b 95% ticamības intervāls

NVAR biežums pacientiem ar melnu ādas krāsu bija 62% (45/33). 10. tabula redzams NVAR biežums pēc aknu fibrozes apmēra pētījuma sākumā.

10. tabula. NVAR biežums pēc aknu fibrozes apmēra pētījuma sākumā: pētījums Nr. 111			
Apakšgrupa	Pacienti ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav noteicams) 4. un 12. nedēļā		T12/PR Visi pacienti^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Bez fibrozes, minimāla fibroze vai portāla fibroze	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Tiltveida fibroze	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Ciroze	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 24 nedēļas.

T12/PR48: INCIVO 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļas.

^a Visu pacientu skaitā iekļauti 322 pacienti ar nenosakāmu HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. nedēļā un vēl 218 citi pacienti, kuri ārstēti pētījumā (118 pacienti, kuriem 4. un 12. nedēļā bija nosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms), un 100 pacienti, kuri izbeidza dalību pētījumā pirms 20. nedēļas, kad notika nejaušināšana).

Efektivitāte iepriekš ārstētiem pieaugušajiem

Pētījums Nr. C216 (REALIZE)

Pētījums Nr. C216 bija nejaušināts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums, kurā piedalījās pacienti, kuriem pirms ārstēšanas ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu vai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu nebija panākta NVAR. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš bija radies slimības recidīvs (pacienti ar nenosakāmu HCV RNS, beidzot ārstēšanu ar shēmu uz peginterferona bāzes, taču nosakāmu HCV RNS 24 novērošanas nedēļu laikā pēc ārstēšanas) un kuriem iepriekš nebija vērojama atbildes reakcija (pacienti, kuriem bija nosakāms HCV RNS līmenis iepriekš veiktā ārstēšanas kursa laikā vai noslēgumā vai vismaz 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas). Pacientu, kuriem nebija vērojama atbildes reakcija, populāciju veidoja 2 apakšgrupas: pacienti, kuriem iepriekš bija daļēja atbildes reakcija (HCV RNS daudzuma samazinājums 12. nedēļā lielāks par vai vienāds ar $2 \log_{10}$, taču, noslēdzot ārstēšanu ar peginterferonu un ribavirīnu, nebija sasniegts nenosakāmas HCV RNS līmenis), un pacienti, kuriem atbildes reakcijas nebija vispār (HCV RNS daudzuma samazinājums iepriekš veiktas ārstēšanas ar peginterferonu un ribavirīnu 12. nedēļā mazāks par $2 \log_{10}$).

Pacienti attiecībā 2:2:1 tika nejaušināti iekļaušanai vienā no trijām ārstēšanas grupām: vienlaicīga uzsākšana (T12/PR48): INCIVO no 1. dienas līdz 12. nedēļai; atlikta uzsākšana (T12(DS)/PR48):

INCIVO no 5. nedēļas līdz 16. nedēļai; Pbo/PR48: placebo līdz 16. nedēļai. Visas ārstēšanas shēmas ietvēra ārstēšanu ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļu garumā.

662 pētījumā iesaistīto pacientu vidējais vecums bija 51 gads (amplitūda: 21 līdz 70); 70% pacientu bija vīrieši; 26% pacientu ķermeņa masas indekss bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% bija pacienti ar melnu ādas krāsu; 11% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; 89% sākotnējais HCV RNS līmenis bija $> 800\,000 \text{ SV/ml}$; 22% bija tiltveida fibroze; 26% bija ciroze; 54% bija HCV 1.a genotips un 46% bija HCV 1.b genotips.

NVAR biežums grupā T12(DS)/PR pacientiem, kuriem iepriekš bija bijis slimības recidīvs, bija 88% (124/141), pacientiem, kuriem iepriekš bija bijusi daļēja atbildes reakcija, — 56% (27/48), bet pacientiem, kuriem iepriekš atbildes reakcijas nebija bijis vispār, — 33% (25/75). 11. tabulā ir redzams atbildes reakcijas biežums, izmantojot ieteikto vienlaicīgo uzsākšanu (T12/PR48), un Pbo/PR48 grupā.

11. tabula. Atbildes reakcijas biežums: pētījums Nr. C216		
Ārstēšanas iznākums	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
NVAR		
Iepriekš bijis slimības recidīvs ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Atbildes reakcijas iepriekš nav bijis vispār ^a	31% (25/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV RNS < 25 SV/ml ārstēšanas beigās		
Iepriekš bijis slimības recidīvs	77% (126/145)	63% (43/68)
Ārstēšanas iznākums pacientiem bez NVAR		
Iepriekš bijis slimības recidīvs	N = 145	N = 68
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija	73% (36/49)	15% (4/27)
Iepriekš nav bijis atbildes reakcijas	39% (28/72)	11% (4/37)
Recidīvs		
Iepriekš bijis recidīvs	3% (4/126)	63% (27/43)
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija	17% (6/36)	0% (0/4)
Iepriekš nav bijis atbildes reakcijas	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO 12 nedēļas, pēc tam 4 nedēļas lietojot placebo, kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļas;

Pbo/PR48: placebo 16 nedēļas kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļas.

^a $P < 0,001$; T12/PR salīdzinājumā ar Pbo/PR48. NVAR biežuma atšķirība (95% ticamības intervāls) starp T12/PR un Pbo/PR grupā pacientiem, kuriem iepriekš bija bijis slimības recidīvs, bija 63 (51, 74) pacientiem, kuriem iepriekš bija bijusi daļēja atbildes reakcija, — 46 (27, 66), bet pacientiem, kuriem iepriekš atbildes reakcijas nebija bijis vispār, — 26 (13, 39).

^b 95% ticamības intervāls

Visās pētījuma populācijās (iepriekš bijis recidīvs, iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija un atbildes reakcijas iepriekš nav bijis vispār) T12/PR NVAR biežums bija lielāks nekā Pbo/PR48 grupā; tas attiecās uz visām apakšgrupām, dalot pacientus pēc dzimuma, rases, etniskās piederības, vecuma, ķermeņa masas indeksa, HCV genotipa apakštīpa, sākotnējā HCV RNS līmeņa un aknu fibrozes apmēra. 12. tabulā redzams NVAR biežums pēc aknu fibrozes apmēra.

12. tabula. NVAR biežums pēc aknu fibrozes apmēra pētījuma sākumā: pētījums Nr. C216		
Aknu fibrozes apmērs	T12/PR	Pbo/PR48
Iepriekš bijis slimības recidīvs		
Fibrozes nav, minimāla fibroze vai portāla fibroze	84% (68/81)	32% (12/38)
Tiltveida fibroze	86% (31/36)	13% (2/15)
Ciroze	82% (23/28)	7% (1/15)
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija		
Fibrozes nav, minimāla fibroze vai portāla fibroze	79% (19/24)	18% (3/17)
Tiltveida fibroze	71% (5/7)	0 (0/5)
Ciroze	33% (6/18)	20% (1/5)
Atbildes reakcijas iepriekš nav bijis vispār		
Fibrozes nav, minimāla fibroze vai portāla fibroze	31% (9/29)	6% (1/18)
Tiltveida fibroze	47% (8/17)	0 (0/9)
Ciroze	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO 12 nedēļas, pēc tam 4 nedēļas lietojot placebo, kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļas;

Pbo/PR48: placebo 16 nedēļas kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 48 nedēļas.

13. tabulā parādīts NVAR biežums pēc 4. nedēļas atbildes reakcijas ($< 1 \log_{10}$ vai $\geq 1 \log_{10}$ HCV RNS samazinājums) pacientiem, kuriem iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija, un pacientiem, kuriem nav bijis atbildes reakcijas, T12(DS)/PR grupā.

13. tabula. NVAR biežums pēc atbildes reakcijas 4. nedēļā ($< 1 \log_{10}$ vai $\geq 1 \log_{10}$ samazinājums) T12(DS)/PR48 grupā: C216 pētījums		
Iepriekš bijusi atbildes reakcija pret ārstēšanu	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	$< 1 \log_{10}$ HCV RNS samazinājums 4. nedēļā	$\geq 1 \log_{10}$ HCV RNS samazinājums 4. nedēļā
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija	56% (10/18)	63% (17/27)
Iepriekš nav bijis atbildes reakcijas	15% (6/41)	54% (15/28)

^a Ietver tikai datus par pacientiem, kuriem bija pieejamas ziņas par HCV RNS 4. nedēļā

Pētījumi Nr. 106 un 107

Pētījums Nr. 106 bija nejaušināts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums, kurā piedalījās pacienti, kuriem iepriekš veikta ārstēšana ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu vai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu bija nesekmīga. Starp pacientiem T12/PR24 ārstēšanas grupā, kuriem iepriekš bijis slimības recidīvs un kuriem nebija nosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. ārstēšanas nedēļā, NVAR biežums bija 89% (25/28), bet recidīva biežums bija 7%.

Pētījums Nr. 107 bija atklāts pārejas pētījums, kurā piedalījās pacienti, kuri bija ārstēti kontroles grupā 2. fāzes telaprevīra pētījumā (placebo, alfa-2a peginterferons un ribavirīns) un kuriem netika panākta NVAR šajā 2. fāzes pētījumā. Starp pacientiem T12/PR24 ārstēšanas grupā, kuriem iepriekš bija bijis slimības recidīvs un kuriem nebija nosakāma HCV RNS (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) 4. un 12. ārstēšanas nedēļā, NVAR biežums bija 100% (24/24).

Alfa 2a vai 2b peginterferona lietošana

Atklātajā, nejaušinātajā 2.a fāzes pētījumā Nr. C208 iepriekš neārstētiem pacientiem pētīja divus alfa peginterferona veidus (2a un 2b).

Visi pacienti 12 nedēļas saņēma INCIVO kombinācijā ar alfa peginterferona/ribavirīna standarta terapiju. Pacienti tika nejaušināti 1 no 4 ārstēšanas grupām:

- INCIVO 750 mg ik pēc 8 stundām kopā ar alfa-2a peginterferonu devā 180 µg nedēļā un ribavirīnu devā 1 000 vai 1 200 mg dienā;
- INCIVO 750 mg ik pēc 8 stundām kopā ar alfa-2b peginterferonu devā 1,5 µg/kg nedēļā un ribavirīnu devā 800 vai 1 200 mg dienā;
- INCIVO 1 125 mg ik pēc 12 stundām kopā ar alfa-2a peginterferonu devā 180 µg nedēļā un ribavirīnu devā 1 000 vai 1 200 mg dienā;
- INCIVO 1 125 mg ik pēc 12 stundām kopā ar alfa-2b peginterferonu devā 1,5 µg/kg nedēļā un ribavirīnu devā 800 vai 1 200 mg dienā.

Alfa-2a peginterferons/alfa-2b peginterferons un ribavirīns tika lietots atbilstoši šo zāļu aprakstiem 12. nedēļā INCIVO lietošana tika beigta, un pacienti turpināja saņemt tikai standarta terapiju. 73,8% (59/80) pacientu apvienotā alfa-2a peginterferona grupā atbilda kritērijiem (nenosakāma HCV RNL (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) no 4. līdz 20. nedēļai) saīsinātas 24 nedēļas ilgā peginterferona/ribavirīna terapijas gadījumā salīdzinājumā ar 61,7% (50/81) pacientu apvienotā alfa-2b peginterferona grupā.

14. tabula Apkopotie dati par atbildes reakciju: pētījums C208		
	T12P(2a)R48	T12P(2b)R48
Ārstēšanas iznākums	N = 80	N = 81
	(%) n/N	(%) n/N
SVR ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Vīrusu uzliesmojums	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Recidīvs	8,1 (6/74 ^b)	4,2 (3/71 ^b)

T12/P(2a)R48: INCIVO 12 nedēļas kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu 24 vai 48 nedēļas

T12/P(2b)R48: INCIVO 12 nedēļas kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu 24 vai 48 nedēļas

^a 95% ticamības intervāls atšķirībai bija (-10,8, 12,1)

^b Saucējs bija pacientu skaits ar nenosakāmām HCV RNL (zāļu iedarbības mērķis nav nosakāms) ārstēšanas beigās

Dati par efektivitāti ilgtermiņā

Pētījums Nr. 112 (EXTEND)

Trīs gadu novērošanas pētījums, kurā piedalījās pacienti, kuriem, lietojot shēmu uz INCIVO bāzes, bija sasniegta NVAR, liecināja, ka > 99% (122/123) pacientu visā pieejamajā novērošanas laikā (vidējais ilgums 22 mēneši) saglabājās NVAR statuss.

Efektivitāte pieaugušajiem, kas vienlaikus ir HCV un HIV-1 infekcija

Pētījums Nr. 110

Pētījums Nr. 110 bija randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts II fāzes pētījums, kas tika veikts ar pacientiem, kam ir hroniska vienlaicīga 1. genotipa HCV un HIV infekcija un kam agrāk nav ārstēts C hepatīts. Pacienti vai nu nesaņēma pretretrovīrusu zāles (CD4 skaits ≥ 500 šūnu/mm³) vai arī viņiem bija stabila kontrolēta HIV infekcija (HIV RNS koncentrācija < 50 kopiju/ml un CD4 skaits ≥ 300 šūnu/mm³), ārstējot ar efavirenu vai atazanavīru un ritonavīru kombinācijā ar tenofovīra dizoprosila fumarātu un emtricitabīnu vai lamivudīnu. Pacienti tika randomizēti 12 nedēļu ilgai ārstēšanai ar INCIVO (pa 750 mg ik pēc astoņām stundām, lietojot kombinācijā ar atazanavīru/ritonavīru, tenofovīra dizoprosila fumarātu un emtricitabīnu vai lamivudīnu VAI pa 1 125 mg ik pēc astoņām stundām, lietojot kombinācijā ar efavirenu, tenofovīra dizoprosila fumarātu un emtricitabīnu) vai placebo lietošanai. Visi pacienti 48 nedēļas saņēma alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu. 55 no 60 pacientiem saņēma fiksētu ribavirīna devu 800 mg dienā, bet pieci atlikušie pacienti saņēma no ķermeņa masas atkarīgu ribavirīna devu. Pētījuma sākumā T12/PR48 grupā trim (8%) pacientiem bija tiltveida fibroze un diviem (5%) pacientiem bija ciroze. Pbo/PR grupā pētījuma sākumā diviem (9%) pacientiem bija tiltveida fibroze, un ciroze nebija nevienam pacientam. 15. tabulā parādīta atbildes reakcijas sastopamība T12/PR48 un Pbo/PR48 grupā. Atbildes reakcijas biežums Pbo/PR grupā bija lielāks nekā citos peginterferona duālas terapijas klīniskos pētījumos (vēsturiskais NVAR biežums < 36%).

15. tabula. Atbildes reakcijas sastopamība pētījumā Nr. 110		
Ārstēšanas iznākums	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
Kopējā SVR12 sastopamība ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Pacienti, kas saņēma shēmu uz efavirenza bāzes	69% (11/16)	50% (4/8)
Pacienti, kas saņēma shēmu uz atazanavīra/ritonavīra bāzes	80% (12/15)	50% (4/8)
Pacienti, kas nesaņēma pretretrovīrusu zāles	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 48 nedēļas; Pbo/PR: placebo 12 nedēļas kopā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 48 nedēļas.

^a HCV RNS koncentrācija < 25 SV/ml 12. nedēļā veiktās novērošanas laikā

Pētījums HPC3008

Pētījums HPC3008 bija atklāts 3.b fāzes pētījums, kas tika veikts ar pacientiem, kam ir hroniska vienlaicīga 1. genotipa HCV un HIV-1 infekcija un kam agrāk nav ārstēts C hepatīts vai kas, iepriekš ārstējot ar alfa peginterferonu (2a vai 2b) un ribavīrīnu, nesaņiedza SVR (arī pacientiem, kam iepriekš bijis recidīvs, daļēja atbildes reakcija vai atbildes reakcijas nav bijis). Pacientiem, kas īnīngā brīdī vajadzēja būt HIV-1 RNS < 50 kopijām/ml un CD4 skaitam > 300 šūnām/mm³. Pacienti saņēma INCIVO pa 750 mg ik pēc 8 stundām, izņemot tos pacientus, kas tika ārstēti ar shēmu, kuras pamatā bija efavirens — šie pacienti saņēma INCIVO pa 1 125 mg ik pēc 8 stundām. Iepriekš neārstēti pacienti vai pacienti, kam iepriekš bijis recidīvs un kam nebija ciroze, un kas nesaņiedza papildzinātu strauju virusoloģisko atbildes reakciju (eRVR), saņēma 12 nedēļu ārstēšanu ar INCIVO plus alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu, pēc tam veicot 12 nedēļu ārstēšanu ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu (kopējais ārstēšanas ilgums bija 24 nedēļas). Iepriekš neārstēti pacienti vai pacienti, kam iepriekš bijis recidīvs un kas nesaņiedza eRVR, pacienti, kam iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija, pacienti, kam iepriekš nav bijis atbildes reakcijas, un visi pacienti ar cirozi saņēma 12 nedēļu ārstēšanu ar INCIVO plus alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu, pēc tam veicot 36 nedēļu ārstēšanu ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu (kopējais ārstēšanas ilgums bija 48 nedēļas). Visi pacienti saņēma fiksētu ribavīrīna devu – 800 mg dienā. Pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvēra efavirensu, atazanavīru/ritonavīru, raltegravīru, efavīrīnu vai darunavīru/ritonavīru kombinācijā ar tenofovīru vai abakavīru, un vai nu lamivudīnu, vai emtricitabīnu.

Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt INCIVO, alfa-2a peginterferona un ribavīrīna pretvīrusu iedarbību ar HCV un HIV-1 vienlaicīgi inficētiem pacientiem, vērtējot pēc SVR12.

162 iekļautajiem pacientiem mediānais vecums bija 46 gadi (robežas: no 20 līdz 67 gadiem); 78,4% pacientu bija vīrieši; 6,8% ķermeņa masas indekss bija ≥ 30 kg/m²; 4,3% bija melnādainie; 1,9% bija aziāti; 87,0% sākotnējais HCV RNS līmenis bija $\geq 800,000$ SV/ml; 17,3% bija tiltveida fibroze; 13,0% bija ciroze; 63,6% bija 1.a genotipa HCV; 33,8% bija 1.b genotipa HCV; 39,5% (n = 64) iepriekš nebija ārstēta HCV infekcija; 17,9% (n = 29) iepriekš bijis recidīvs; 11,1% (n = 18) iepriekš bija daļēja atbildes reakcija; 31,5% (n = 51) iepriekš nebija atbildes reakcijas. Mediānais (robežas) CD4 līmeņa skaits sākotnēji bija 651 (no 277 līdz 1 551 šūnai/mm³).

16. tabulā parādīts atbildes reakcijas biežums iepriekš neārstētiem pacientiem un iepriekš ārstētiem pacientiem pa apakšgrupām (iepriekš neārstēti, iepriekš bijis recidīvs un iepriekš nav bijis atbildes reakcijas).

16. tabula. Ārstēšanas iznākums pieaugušiem pacientiem ar 1. genotipa HCV infekciju un vienlaicīgu HIV-1 infekciju HPC3008 pētījumā			
Ārstēšanas iznākums	Iepriekš neārstēti pacienti N = 64 % (n/N)	Iepriekš ārstēti pacienti pēc apakšgrupas	
		Iepriekš bijis recidīvs N = 29 % (n/N)	Iepriekš nav bijis atbildes reakcijas^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
Nenosakāmas HCV RNS (mērķis nav atklāts) 4. un 12. nedēļā	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR pacientiem ar nenosakāmām HCV RNS (mērķis nav atklāts) 4. un 12. nedēļā	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (27/29)
SVR pacientiem, kam nebija nenosakāmu HCV RNS (mērķis nav atklāts) 4. un 12. nedēļā	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
SVR biežums pacientiem ar cirozi vai bez tās			
Pacienti bez cirozes	65,5% (38/58)	61,5% (10/16)	52,6% (30/57)
Pacienti ar cirozi	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Iznākums pacientiem bez SVR12			
Virusoloģiski neveiksmīgs iznākums ārstēšanas laikā ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Recidīvs ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Cits ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Pacienti bez iepriekšējas atbildes reakcijas ietver pacientus, kam iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija un kam nav bijis atbildes reakcijas vispār.

^b Virusoloģiski neveiksmīgs iznākums ārstēšanas laikā definēts kā atbilstība virusoloģiskās pārtraukšanas likumam un/vai vīrusu uzliesmojumam.

^c Recidīvs definēts kā HCV RNS > 25 SV/ml novērošanas periodā pēc iepriekšējās HCV RNS < 25 SV/ml plānotajā ārstēšanas pārtraukšanas brīdī, nesamierojot SVR12.

^d "Cits" ietver pacientus ar nenosakāmām HCV RNS faktiskajā ārstēšanas pārtraukšanas brīdī, bet kam nav vīrusu uzliesmojuma, un pacientus ar trūkstosu HCV RNS pārbaudi plānotajā novērošanas periodā.

Pacienti, kuriem ir veikta aknu transplantācija

HPC3006 bija piemaskēts 3b. fāzes pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti un iepriekš ārstēti pacienti ar hronisku 1. genotipa HCV infekciju, kas bija pirmreizēji aknu transplantāta recipienti un saņēma stabilu imūnsupresanta takrolīma vai A ciklosporīna devu. Nevienam pacientam nebija aknu transplantāta cirozes. Pacienti saņēma INCIVO pa 750 mg ar 8 stundu starplaiku. Visiem pacientiem ārstēšana tika sākta ar ribavirīna devu 600 mg dienā un alfa-2a peginterferona devu 180 µg nedēļā. Visi pacienti 12 nedēļas saņēma ārstēšanu ar INCIVO kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu, bet pēc tam 36 nedēļas – ārstēšanu ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu (ārstēšanas kopējais ilgums bija 48 nedēļas).

Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt INCIVO, alfa-2a peginterferona un ribavirīna pretvīrusu iedarbīgumu ar HCV inficētiem pacientiem, kuriem bija veikta aknu transplantācija, vērtējot SVR12.

Pētījumā iesaistītajiem 74 pacientiem vecuma mediāna bija 56 gadi (diapazons: no 43 līdz 68 gadiem); 91,9% pacientu bija vīrieši; 24,3% ķermeņa masas indekss bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 1,4% bija melnādaini; 95,9% HCV RNS līmenis pirms terapijas bija $\geq 800\,000 \text{ SV/ml}$; 10,8% bija tiltveida fibroze; nevienam pacientam nebija aknu cirozes; 38,9% bija 1a genotipa HCV infekcija; 58,3% bija 1b genotipa HCV infekcija; 2,8% bija 1d genotipa HCV infekcija; 21,6% IL28B genotips CC; 54,1%

bija IL28B genotips CT; 24,3% bija IL28B genotips TT; 28,4% pacientu (n = 21) iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu pret HCV infekciju; 71,6% pacientu (n = 53) iepriekš bija saņēmuši terapiju [14,9% (n = 11) iepriekš bija radies slimības recidīvs; 40,5% (n = 30) pret iepriekš veikto terapiju nebija radies atbildes reakcija; 16,2% (n = 12) nevarēja noteikt grupu]; laika mediāna pēc aknu transplantācijas bija 2,5 gadi (diapazons: no 0,6 līdz 9,5 gadiem); 67,6% (n = 50) saņēma takrolīmu; 32,4% (n = 24) saņēma A ciklosporīnu.

17. tabulā redzams kopējais atbildes reakcijas biežums iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem aknu transplantāta recipientiem ar hronisku 1. genotipa HCV infekciju atkarībā no apakšgrupas (takrolīmu vai A ciklosporīnu lietojoši pacienti).

17. tabula. Ārstēšanas iznākums aknu transplantāta recipientiem ar 1. genotipa HCV infekciju (HPC3006 pētījums)			
Ārstēšanas iznākums	Takrolīmu lietojoši pacienti N = 50 % (n/N)	A ciklosporīnu lietojoši pacienti N = 24 % (n/N)	Visi pacienti N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Iznākums pacientiem bez SVR12			
Visi pacienti			
Virusoloģiski neveiksmīgs iznākums ārstēšanas laikā ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Slimības recidīvs ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Citi ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a Virusoloģiski neveiksmīgs iznākums ārstēšanas laikā definēts kā neatbilstība virusoloģiskās pārtraukšanas likumam un/vai vīrusu uzliesmojums. Jāņem vērā, ka šajā ārstēšanas iznākuma analizē virusoloģiskās pārtraukšanas likumi bija patiesie pārtraukšanas likumi, proti, tika iegūti no datiem par vīrusu izkliedi un kopējo iedarbību, nevis matemātiskie pārtraukšanas likumi, t.i., iegūti no HCV RNS datiem.

^b Recidīvs tika definēts kā nosakāma HCV RNS plazmā pēc plānotajām ārstēšanas beigām tad, ja plānotajās HCV ārstēšanas beigās HCV RNS < 25 SV/ml, un nav saņemta SVR12. Saucējs ir to pacientu skaits, kuriem plānotajās ārstēšanas beigās HCV RNS ir < 25 SV/ml vai plānotajās ārstēšanas beigās nav noteikts HCV RNS un laikā pēc plānotajām ārstēšanas beigām HCV RNS bija < 25 SV/ml.

^c "Citi" ietver pacientus, kuriem faktiskā ārstēšanas pārtraukšanas brīdī ir nosakāma HCV RNS, bet kuri neatbilst virusoloģiski neveiksmīga iznākuma definīcijai ārstēšanas laikā, kā arī pacientus, kuriem plānotajā novērošanas periodā nav veikta HCV RNS noteikšana.

Klīniskie pētījumi, kuros pārbaudīts QT intervāls

Divos dubultmaskētos, nejaušinātos, placebo un ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, kuri tika veikti, lai novērtētu ietekmi uz QT intervālu, telaprevīra monoterapija, lietojot devu 750 mg ik pēc 8 stundām, nebija saistīta ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz QTcF intervālu. Vienā no šiem pētījumiem tika vērtēta telaprevīra shēma, lietojot 1 875 mg ik pēc 8 stundām, un pēc placebo korigēts maksimālais iedejais QTcF pieaugums bija 8,0 msec (90% TI: 5,1-10,9). Koncentrācija plazmā, lietojot telaprevīru devā 1 875 mg ik pēc 8 stundām, bija līdzīga tai, kāda novērota pētījumos ar HCV inficētiem pacientiem, kuri saņēma telaprevīru devā 750 mg ik pēc 8 stundām kombinācijā ar alfa-2a pegilētu interferonu un ribavīrīnu.

Pediatriiskā populācija

Klīniskie pētījumi ar pediatriiskajiem pacientiem nav veikti.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus INCIVO vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās hroniska C hepatīta gadījumā. (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Telaprevīra farmakokinētiskās īpašības ir novērtētas veseliem, pieaugušiem brīvprātīgajiem un pacientiem ar hronisku HCV infekciju. Telaprevīru var lietot 375 mg tablešu veidā perorāli maltītes laikā, lietojot pa 1 125 mg divas reizes dienā 12 nedēļas, kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Telaprevīru var lietot arī perorāli maltītes laikā 375 mg tablešu formā pa 750 mg ik pēc 8 stundām 12 nedēļas, kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Ja vienlaikus tiek lietots alfa peginterferons un ribavirīns, telaprevīra iedarbības līmenis ir augstāks nekā tad, ja ticis lietots tikai telaprevīrs.

Lietojot telaprevīru vienlaikus ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu vai alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, telaprevīra iedarbības līmenis ir līdzīgs.

Uzsūkšanās

Telaprevīrs ir pieejams pēc perorālas lietošanas un, visticamāk, uzsūcas tievajās zarnās; nav pierādījumu par uzsūkšanos resnajā zarnā. Maksimālā koncentrācija plazmā pēc vienreizējas telaprevīra devas lietošanas parasti tiek sasniegta pēc 4–5 stundām. *In vitro* pētījumi veikti ar cilvēka Caco-2 šūnām, liecināja, ka telaprevīrs ir P glikoproteīna (P-gp) substrāts.

Lietojot kopējo dienas devu 2 250 mg, telaprevīra kopējā iedarbība bija līdzīga neatkarīgi no lietošanas veida – pa 750 mg ik pēc 8 stundām vai pa 1 125 mg divas reizes dienā. Pamatojoties uz telaprevīra līdzsvara stāvokļa kopējās iedarbības populācijas farmakokinētisko modelēšanu, ģeometriskā vidējā mazākās kvadrātsaknes attiecība (90% TI), salīdzinot lietošanu pa 1 125 mg divas reizes dienā un lietošanu pa 750 mg ik pēc 8 stundām, bija 1,05 (1,02; 1,13) $AUC_{24,lsv}$, 0,878 (0,827; 0,930) $C_{trough,lsv}$ un 1,18 (1,12; 1,24) $C_{max,lsv}$.

Lietojot telaprevīru pēc taukvielām un kalorijām bagātās maltītes (56 g tauku, 928 kcal), telaprevīra iedarbības līmenis bija par 20% augstāks nekā pēc standarta maltītes ar vidēju kaloritāti (21 g tauku, 533 kcal). Salīdzinot ar lietošanu pēc standarta maltītes ar vidēju kaloritāti, iedarbības līmenis (AUC) bija par 73% zemāks, ja telaprevīru lietoja tukšā dūšā, par 26% zemāks pēc zemas kaloritātes maltītes ar augstu olbaltumvielu saturu (9 g tauku, 260 kcal) un par 39% zemāks pēc zemas kaloritātes maltītes ar zemu tauku saturu (3,6 g tauku, 240 kcal). Tādēļ telaprevīrs jālieto ēdienreīzu laikā.

Izkliede

Telaprevīrs aptuveni 59 - 76% apmērā saistās ar plazmas olbaltumvielām. Telaprevīrs saistās galvenokārt pie alfa-1 skābeņģa glikoproteīna un albumīna.

Tika lēsts, ka pēc perorālas lietošanas tipiskais šķietamais izklijes tilpums (V_d) ir 252 l, un mainība indivīdu vidū ir 72,2%.

Biotransformācija

Telaprevīrs tiek plaši metabolizēts aknās, kur tas tiek pakļauts hidrolīzei, oksidēšanai un reducēšanai. Fēcēs, plazmā un urīnā konstatēti vairāki metabolīti. Pēc atkārtotas perorālas lietošanas tika konstatēts, ka svarīgākie telaprevīra metabolīti ir telaprevīra R-diastereomērs (30 reīzu mazaktīvāks), piramīnskābe un metabolīts, kas bija pakļauts reducēšanai telaprevīra α -ketoamīda saites vietā (neaktīvs).

CYP3A4 daļēji nosaka telaprevīra metabolismu. Metabolismā ir iesaistīti arī citi enzīmi, piemēram, aldo-ketoreduktāzes un citi proteolītiskie enzīmi. Pētījumi, izmantojot rekombinantās cilvēka CYP supersomas, liecināja, ka telaprevīrs ir CYP3A4 inhibitors, un cilvēka aknu mikrosomās tika konstatēta no laika un koncentrācijas atkarīga CYP3A4 inhibīcija telaprevīra iedarbības rezultātā. *In vitro* telaprevīram netika konstatēta nozīmīga inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1 izoenzīmiem. *In vitro* nav novērota nozīmīga telaprevīra izraisīta izoenzīmu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C un CYP3A indukcija. Ņemot vērā zāļu (piemēram, escitaloprāma, zolpidēma, etinilestradiola) klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultātus, telaprevīra ierosinātu metabolisko enzīmu indukciju nevar izslēgt.

In vitro pētījumos pierādīts, ka telaprevīrs nav UGT1A9 un UGT2B7 inhibitors. *In vitro* pētījumi ar rekombinanto UGT1A3 liecina, ka telaprevīrs var inhibēt šo enzīmu. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra, jo telaprevīra lietošana kopā ar vienu daļēja UGT1A3 substrāta buprenorfīna devu veselam pieaugušam pētījuma dalībniekam neizraisīja buprenorfīna kopējās iedarbības palielināšanos. *In vitro* nav novērota telaprevīra ierosināta nozīmīga alkoholdehidrogenāzes inhibīcija. Taču netika pārbaudīta pietiekami liela koncentrācija, lai izslēgtu zarnu inhibīciju.

Cilvēka hepatocītos *in vitro* ir novērots telaprevīra un VRT-127394 izraisīts kodolu CAR, PXR un Ah receptoru regulēto CYP enzīmu nomākums. Klīniskajos zāļu mijiedarbības pētījumos ar CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19, UGT1A1, UGT2B7 un UGT1A3 substrātiem iegūtie rezultāti neliecina par klīniski nozīmīgu ietekmi uz *in vitro* novēroto nomākumu. Iespējamā klīniskā ietekme ir saistīta ar citiem to pašu kodolu receptoru regulētajiem enzīmiem un transportproteīniem (piemēram, CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) nav zināma.

Transportproteīni

In vitro pētījumos pierādīts, ka telaprevīrs ir OATP1B1 un OATP2B1 inhibitors.

In vitro nav novērota nozīmīga telaprevīra izraisīta organisko katjonu transportproteīna OCT-2 inhibīcija.

In vitro telaprevīrs ir vājš vairāku zāļu un toksīnu izvadīšanas transportproteīnu MATE-1 un MATE2-K inhibitors – IK50 ir attiecīgi 28,3 un 32,5 μmol. Šī atkārtotā klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas 750 mg ¹⁴C-telaprevīra devas lietošanas veseliem indivīdiem 90% no kopējās radioaktivitātes tika atgūta fēcēs, urīnā un izelpotajā gaisā 96 stundu laikā pēc devas lietošanas. Lietotās radioaktīvās devas vidējā atgūstamība bija 82% fēcēs, 9% izelpotajā gaisā un 1% urīnā. Nemainīts ¹⁴C – telaprevīrs un VRT-127394 no kopējās fēcēs konstatētās radioaktivitātes veidoja attiecīgi 31,8% un 18,7%.

Aprēķināts, ka pēc perorālas lietošanas sliktamais kopējais klīrenss (Cl/F) ir 32,4 l/h, bet atšķirības indivīdu vidū 27,2%. Vidējais eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas perorālas telaprevīra 750 mg devas lietošanas parasti bija aptuveni 4,0 – 4,7 stundas. Līdzsvara koncentrācijā efektīvais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 – 11 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Telaprevīra iedarbība (AUC) pēc vienreizējas 375 – 1 875 mg devas lietošanas kopā ar ēdienu palielinājās ne daudz vairāk nekā proporcionāli devai, iespējams, metabolisko ceļu vai izplūdes transportvielu piesātinājuma dēļ.

Vairāk devu pētījumā palielinot devu no 750 mg ik pēc 8 stundām līdz 1 875 mg ik pēc 8 stundām, telaprevīra iedarbība palielinājās mazāk nekā proporcionāli (t.i., par aptuveni 40%).

Īpaši pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Dati par pediātrisko populāciju šobrīd nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Telaprevīra farmakokinētika tika novērtēta pēc vienreizējas 750 mg devas lietošanas HCV-negatīviem indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min). Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, vidējās telaprevīra C_{max} un zemlīknes laukuma (AUC) vērtības bija attiecīgi par 10% un 21% augstākas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Telaprevīrs galvenokārt tiek metabolizēts aknās. Salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem, indivīdiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, rādītājs 5–6) telaprevīra iedarbības līmenis līdzsvara fāzē bija par 15% zemāks. Salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem, indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, rādītājs 7–9) telaprevīra iedarbības līmenis līdzsvara fāzē bija par 46% zemāks. Ietekme uz nesaistīta telaprevīra koncentrāciju nav zināma (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Indivīdu dzimuma ietekmi uz telaprevīra farmakokinētiku novērtēja, izmantojot populācijas farmakokinētikas datus no INCIVO 2. un 3. fāzes pētījumiem. Netika atklāta nekāda nozīmīga dzimuma ietekme.

Rase

INCIVO populācijas farmakokinētikas analīzē ar HCV inficētiem indivīdiem tika konstatēts, ka telaprevīra iedarbības līmenis melnādainiem/afroamerikāņiem un baltās rases pārstāvjiem bija līdzīgs.

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskie dati par INCIVO lietošanu HCV pacientiem, kuru vecums ir < 65 gadi, ir ierobežoti, un nav datu par pētāmajām personām, kuras vecākas par 70 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģija un/vai farmakoloģija dzīvniekiem

Žurkām un suņiem telaprevīrs bija saistīts ar atgriezenisku eritrocītu rādītāju samazinājumu, ko pavadīja reģeneratīva reakcija. Gan žurkām, gan suņiem *ASAT*/*ALAT* līmeņa paaugstināšanos novēroja gandrīz visos pētījumos. Paaugstinātais *ALAT* līmenis žurkām pēc atlabšanas nenormalizējās. Histopatoloģiskās atrades aknās žurkām un suņu pētījumos bija līdzīgas, un ne visas pēc atlabšanas pilnībā izzuda. Žurkām (bet ne suņiem) telaprevīrs izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas sēkliniekos, bet tās bija atgriezeniskas un neietekmēja fertilitāti. Kopumā kopējās iedarbības līmenis dzīvnieku farmakoloģijas un toksikoloģijas pētījumos bija zems, salīdzinot ar raksturlielumiem cilvēkam.

Kanceroģenēze un mutāģenēze

Telaprevīram nav pārbaudītas kanceroģenētiskās īpašības. Ne telaprevīrs, ne tā nozīmīgākais metabolīts neizraisīja DNS bojājumus, pārbaudot to standarta mutāģenēzes testu sērijā gan metaboliskas aktivācijas apstākļos, gan bez tās.

Auglības traucējumi

Telaprevīram nebija nekādas ietekmes uz pārbaudīto žurku auglību vai vaislību.

Embrija- un augļa attīstība

Telaprevīrs viegli šķērso placentu gan žurkām, gan pelēm, sasniedzot kopējās iedarbības līmeņa attiecību auglim : mātei 19 – 50%. Telaprevīram nebija nekādas teratogēnas iedarbības ne žurkām, ne pelēm. Auglības un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā žurkām tika novērota nedzīvu augļu skaita palielināšanās. Dozēšana dzīvniekiem neizraisīja iedarbību, kas līdzinātos cilvēka organismā konstatētajam līmenim.

Izdalīšanās pienā

Lietojot žurkām zīdīšanas periodā, telaprevīra un tā galvenā metabolīta līmenis pienā bija augstāks nekā plazmā konstatētais. Žurku pēcnācējiem, kuri tika pakļauti telaprevīra iedarbībai *in utero*, dzimšanas brīdī bija normāla ķermeņa masa. Tomēr, barojot ar pienu no mātītēm, kas saņēma telaprevīru, ķermeņa masas pieaugums žurku mazuļiem bija mazāks par normu (domājams, nepatīkamās garšas dēļ). Pēc atšķiršanas no zīdītājmātes žurku mazuļu ķermeņa masa normalizējās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hipromelozes acetāta sukcināts
Kalcija hidroģēnfosfāts (bezūdens)
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija laurilsulfāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Makrogols
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Sargāt no mitruma. Neizņemt mitruma uzsūcēju.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (A2 PE) pudele, kura satur 42 apvalkotās tabletes un kurai ir bērniem neatverams polipropilēna (PP) vāciņš un blīvējošā josla. Ir pievienots mitruma uzsūcējs (viens vai divi maisiņi).

INCIVO ir pieejams iepakojumos pa vienai pudelei (pavisam iepakojumā ir 42 apvalkotās tabletes) vai četrām pudelēm (pavisam iepakojumā ir 168 apvalkotās tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.5. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/720/001 iepakojumā 4 pudeles

EU/1/11/720/002 iepakojumā 1 pudele

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. 19. septembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms zāļu laišanas tirgū dalībvalstī jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par veselības aprūpes speciālistiem paredzētās izglītojošo materiālu paketes formātu un saturu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu parakstīt vai lietot INCIVO, saņemtu veselības aprūpes speciālistiem paredzēto izglītojošo materiālu paketi, kurā ir:

- zāļu apraksts,
- lietošanas instrukcija,
- lapa ārstam.

Lapiņā ārstam jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- drošuma dati par izsitumiem un smagām ādas blakusparādībām no 2. un 3. fāzes pētījumiem,
- izsitumu un smagu ādas reakciju sastopamības biežums,
- izsitumu un smagu ādas reakciju smaguma pakāpju iedalījums un ārstēšana, īpaši attiecībā uz telaprevīra un citu terapijas sastāvdaļu lietošanas turpināšanas vai pārtraukšanas kritērijiem,
- dažādas pakāpes izsitumu attēli.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (iepakojumā 1 pudele)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCIVO 375 mg apvalkotās tabletes
telaprevīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 375 mg telaprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

42 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITS ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/720/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

incivo 375 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE (iepakojumā 1 pudele)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCIVO 375 mg apvalkotās tabletes
telaprevīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 375 mg telaprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

42 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDŠANAS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neņemiet mitruma uzsūcēju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/720/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAKĀ PAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (iepakojumā 4 pudeles)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCIVO 375 mg apvalkotās tabletes
telaprevīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 375 mg telaprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

168 apvalkotās tabletes (4 pudeles pa 42 tabletēm katrā)
Pudeles netiek pārdotas atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/720/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAKĀ PAKSTĀ

incivo 375 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE (iepakojumā 4 pudeles)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCIVO 375 mg apvalkotās tabletes
telaprevīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 375 mg telaprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

42 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDŠĀDĀS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neņemiet mitruma uzsūcēju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/720/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAKĀ A PAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

INCIVO 375 mg apvalkotās tabletes telaprevirum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INCIVO un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms INCIVO lietošanas
3. Kā lietot INCIVO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INCIVO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INCIVO un kādam nolūkam tās lieto

INCIVO darbojas pret vīrusu, kas izraisa C hepatīta infekciju, un to lieto hroniskas C hepatīta infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (18 – 65 gadus veciem) kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu. INCIVO sastāvā ir zāles, ko sauc par telaprevīru un kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par ‘NS3-4A proteāzes inhibitoriem’. NS3-4A proteāzes inhibitori samazina C hepatīta vīrusu daudzumu Jūsu organismā. INCIVO nedrīkst lietot vienu pašu – tas jālieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, lai būtu droši, ka ārstēšana iedarbojas. INCIVO var lietot pacientiem ar hronisku C hepatīta infekciju, kuri nekad iepriekš nav ārstēti, vai arī var lietot pacientiem ar hronisku C hepatīta infekciju, kuri iepriekš ārstēti ar shēmu, kurā ietilpst interferons.

2. Kas Jums jāzina pirms INCIVO lietošanas

Nelietojiet INCIVO šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telaprevīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Alfa peginterferona un ribavīrīna kontrindikāciju sarakstu (piemēram, vīriešiem un sievietēm ievērojamo piesardzību grūtniecības laikā) skatiet to lietošanas instrukcijās, jo INCIVO ir jālieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu. Lūdziet padomu ārstam, ja neesat pārliecināts par kādu kontrindikāciju, kas norādīta lietošanas instrukcijās.

Nelietojiet INCIVO kombinācijā ne ar vienām no tālāk minētajām zālēm, jo tās var palielināt smagu blakusparādību risku un/vai ietekmēt veidu, kā INCIVO vai citas zāles iedarbojas.

Zāles (aktīvās vielas nosaukums)	Zāļu lietošanas mērķis
alfuzosīns	palielinātas prostatas simptomu ārstēšanai (alfa-1 adrenerģisku receptoru antagonisti)

amiodarons, bepridils, hinidīns, citi Ia vai III klases antiaritmiskie līdzekļi	noteiktu sirds darbības traucējumu, piemēram, neregulāra sirds ritma, ārstēšanai (antiaritmiskie līdzekļi)
astemizols, terfenadīns	alerģijas simptomu ārstēšanai (prethistamīna līdzekļi)
rifampicīns	dažu tuberkulozei līdzīgu infekciju ārstēšanai (antimikobakteriālie līdzekļi)
dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	migrēnas un galvassāpju ārstēšanai (melnā rudzu grauda atvasinājumi)
cisaprīds	dažu kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai (kuņģa-zarnu trakta motilitāti ietekmējošie līdzekļi)
divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	augu valsts līdzeklis trauksmes novēršanai
atorvastatīns, lovastatīns, simvastatīns	holesterīna līmeņa pazemināšanai (HMG CoA reduktāzes inhibitori)
pimozīds	psihisku traucējumu ārstēšanai (neiroleptiskie līdzekļi)
sildenafilis, tadalafils	Sildenafilī vai tadalafīlu nedrīkst lietot sirds un plaušu darbības traucējuma, saukta par hipertensiju plaušu hipertensiju, ārstēšanai. Sildenafilī un tadalafīlu lieto citiem mērķiem. Lūdzu, skatiet punktu "Citas zāles un Incivo".
kvetiapīns	šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un smagas depresijas ārstēšanai
midazolāms (lietots iekšķīgi), triazolāms (lietots iekšķīgi)	lai palīdzētu Jums gulēt un/vai mazinātu trauksmi (sedatīvie/miega līdzekļi)
karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	lai ārstētu epilepsijas lēkmes (prekrampju līdzekļi)

Ja lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm, lūdziet savam ārstam parakstīt Jums citas zāles.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms INCIVO lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

INCIVO jālieto kombinācijā ar citu peginterferonu un ribavirīnu. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu arī minēto zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu zālēm, lūdzu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Noteikti pārbaudiet arī tālāk minēto un pastāstiet ārstam, kurš Jums ārstē C hepatīta vīrusu (HCV), ja kaut kas no tā ir attiecināms uz Jums.

- Ādas izsitumi

Pacientiem, kuri lieto INCIVO, var rasties ādas izsitumi. Izsitumus var pavadīt nieze. Parasti izsitumi ir viegli vai vidēji smagi, taču tie var būt vai kļūt smagi un/vai apdraudēt dzīvību. Ja Jums rodas izsitumi vai vērojama izsitumu saasināšanās, **Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu**. Ja ārsts Jums līcis pārtraukt INCIVO lietošanu, to nedrīkst atsākt. **Uzmanīgi izlasiet informāciju 4. punktā "Iespējamās blakusparādības"**.

- Anēmija (samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits asinīs)
Pastāstiet savam ārstam, ja jūtat nogurumu, vājumu, elpas trūkumu, reiboni un/vai sirdsklauves. Tie var būt anēmijas simptomi.

- **Sirdsdarbības traucējumi**
Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sirds mazspēja, neregulāra sirdsdarbība, lēns sirdsdarbības ātrums, novirzes, kas redzamas sirds darbības pierakstā (EKG), kuru nosaukums ir “gara QT sindroms”, vai sirdsdarbības traucējums ar nosaukumu "pārmantots QT sindroms" ģimenes anamnēzē.
Ārsts var ārstēšanas laikā ar INCIVO pieprasīt papildu uzraudzību.
- **Aknu darbības traucējumi**
Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijušas citas ar aknām saistītas problēmas, piemēram, aknu mazspēja. Pazīmes varētu būt ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), vēdera apjoma palielināšanās (ascīts) vai kāju pietūkums šķidrums uzkrāšanās dēļ un asiņošana no (varikozi) paplašinātām vēnām barības vadā. Pirms izlemt, vai Jūs varat lietot INCIVO, Jūsu ārsts vai novērtēt, cik smaga ir Jūsu aknu slimība.
- **Infekcijas**
Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir B hepatīta infekcija, lai Jūsu ārsts varētu lemt, vai INCIVO ir Jums piemērots.
- **Orgānu pārstādīšana**
Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir pārstādītas aknas vai cits orgāns, vai šāda operācija ir plānota, jo šāda gadījumā INCIVO var nebūt Jums piemērots.

Asins analīzes

Pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas laikā Jūsu ārsts veiks asins analīzes:

- lai redzētu, cik daudz vīrusu ir Jūsu asinīs un lai noskaidrotu, vai Jums ir tāds vīrusa tips (1. genotips), ko var ārstēt ar INCIVO. Lēmumu par Jūsu ārstēšanu var pieņemt, pamatojoties uz šo analīžu rezultātiem. Ārsts kontrolēs Jūsu agrīno atbildes reakciju pret ārstēšanu un to, cik daudz vīrusu ir Jūsu asinīs. Ja ārstēšana neiedarbojas, Jūsu ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar zālēm. Ja ārsts pārtrauc ārstēšanu ar INCIVO, to nedrīkst atsākt;
- lai pārbaudītu, vai Jums nav anēmijas (sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās);
- lai pārbaudītu citu asins šūnu raksturlielumu vai asins sastāva pārmaiņas. Tās var redzēt asins analīžu rezultātos. Ārsts Jums tas paskaidros. Piemēri: asins šūnu skaits, vairogdziedzera (dziedzera Jūsu kaklā, kas kontrolē vielmaiņu) hormonu līmenis, aknu un nieru testi.

INCIVO lietots tikai nelielam 65 gadus vecu vai vecāku pacientu skaitam. Ja piederat pie šīs vecuma grupas, lūdzu, apspriediet INCIVO lietošanu ar savu ārstu.

Bērni un pusaudži

INCIVO nav paredzēts lietot bērniem vai pusaudžiem, jo tas nav pietiekami pētīts pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un INCIVO

INCIVO var ietekmēt citas zāles un citas zāles var ietekmēt INCIVO. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

Zāles (aktīvās vielas nosaukums)	Zāļu lietošanas mērķis
flekainīds, propafenons	lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus, piemēram, neregulāru sirdsdarbību (antiaritmiskie līdzekļi)
alfentanils, fentanils	sāpju ārstēšanai (kā pretsāpju līdzekļi) vai miega izraisīšanai operācijas laikā
digoksīns, intravenozi lietots lidokaīns	noteiktu sirdsdarbības traucējumu, piemēram, patoloģiska sirds ritma, ārstēšanai (antiaritmiskie līdzekļi)

klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns, troleandomicīns	bakteriālu infekciju ārstēšanai (antibakteriālie līdzekļi)
varfarīns, dabigatrans	asins recekļu profilaksei (antikoagulanti)
escitaloprams, trazodons	garastāvokļa traucējumu ārstēšanai (antidepresanti)
metformīns	diabēta ārstēšanai (pretdiabēta līdzeklis)
domperidons	vemšanas un sliktas dūšas ārstēšanai (pretvemšanas līdzekļi)
itrakonazols, ketokonazols, pozakonazols, vorikonazols	sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi)
kolhicīns	iekaisīga artrīta ārstēšanai (pretpodagras līdzekļi)
rifabutīns	noteiktu infekciju ārstēšanai (antimikobakteriālie līdzekļi)
alprazolāms, midazolāms injekcijas veidā	lai palīdzētu Jums gulēt un/vai atbrīvoties no trauksmes (benzodiazepīni)
zolpidēms	lai palīdzētu Jums gulēt un/vai atbrīvoties no trauksmes (sedatīvie līdzekļi, kuri nav benzodiazepīni)
amlodipīns, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, nisoldipīns, verapamils	asinsspiediena pazemināšanai (kalcija kanālu blokatori)
maraviroks	HIV infekciju ārstēšanai (CCR5 antagonists)
budezonīds, inhalējamais/degunā lietojamais flutikazons, deksametazons, lietots iekšķīgi vai injekciju veidā	astmas vai iekaisuma un autoimūnu stāvokļu ārstēšanai (kortikosteroīdi)
bosentāns	sirds un plaušu darbības traucējuma, saukta par pulmonālu arteriālu hipertensiju, ārstēšanai (endotelīna receptoru antagonisti)
atazanavīrs/ritonavīrs, darunavīrs/ritonavīrs, fosamprenavīrs/ritonavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs	HIV infekcijas ārstēšanai (HIV proteāžu inhibitori)
abakavīrs, efavirenzs, tenofovirā, dizoproksila fumarāts, zidovudīns	HIV infekcijas ārstēšanai (reversās transkriptāzes inhibitori)
fluvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns	holesterīna līmeņa pazemināšanai (HMG-CoA reduktāzes inhibitori)
visi kontraceptīvie līdzekļi (tabletes)	hormonālie kontraceptīvie līdzekļi
zāles uz estrogēna bāzes	hormonu aizstājterapija
ciklosporīns, sirolīms, takrolīms	lai novājinātu Jūsu imūnsistēmu (imūnsupresanti) – zāles dažu reimatisku slimību ārstēšanai vai sarežģījumu novēršanai pārstādītu orgānu gadījumā
salmeterols	elpošanas uzlabošanai astmas gadījumā (inhalējamie bēta agonisti)
repaglinīds	2. tipa cukura diabēta ārstēšanai (zāles, kas pazemina glikozes līmeni asinīs)
metadons	opioīdu atkarības ārstēšanai
sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis	erektilās disfunkcijas vai sirds un plaušu darbības traucējuma, saukta par pulmonālu arteriālu hipertensiju, ārstēšanai (FDE-5 inhibitori)

INCIVO kopā ar uzturu

INCIVO vienmēr jālieto kopā ar uzturu. Uzturam ir nozīme, lai Jūsu organismā būtu pareizs šo zāļu līmenis.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat **grūtniece**, Jūs nedrīkstat lietot INCIVO. INCIVO jālieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu. Ribavirīns var nodarīt kaitējumu Jūsu vēl nedzimušajam bērnam. Tādēļ ir ārkārtīgi svarīgi, lai Jūs veiktu visus piesardzības pasākumus un izvairītos no grūtniecības iestāšanās šīs terapijas laikā.

Ja Jums vai Jūsu partnerei INCIVO lietošanas laikā vai turpmākajos mēnešos iestājas grūtniecība, nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu "*Piesardzības pasākumi attiecībā uz grūtniecību sievietēm un vīriešiem*" tālāk).

Ja **barojat bērnu ar krūti**, Jums jāpārtrauc barošana ar krūti, pirms sākat lietot INCIVO. Nav zināms, vai telaprevīrs – INCIVO aktīvā viela – atrodama mātes pienā cilvēkam.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Piesardzības pasākumi attiecībā uz grūtniecību sievietēm un vīriešiem

INCIVO jālieto kombinācijā ar ribavirīnu, bet ribavirīns var būt ļoti kaitīgs vēl nedzimušam mazulim, tāpēc gan sievietēm, gan vīriešu dzimuma pacientiem jāievēro **īpaša piesardzība**, lai izvairītos no grūtniecības. Jebkura kontracepcijas metode var būt neveiksmīga, tādēļ Jums un Jūsu partnerim **INCIVO terapijas laikā un pēc tās** jālieto vismaz divas efektīvas kontracepcijas metodes. Pēc INCIVO terapijas pabeigšanas – lūdzu, skatiet ribavirīna lietošanas instrukciju par nepieciešamo turpmāko kontracepciju.

Reproduktīvā vecuma sievietes kārtas pacientes un viņu vīriešu kārtas partneri

Ārstēšanas laikā ar INCIVO hormonālā kontracepcija (tabletes) var nebūt droša. Tāpēc INCIVO lietošanas laikā un vēl 2 mēnešus pēc zāļu lietošana pārtraukšanas Jums un Jūsu partnerim jālieto vēl divas citas aizsargāšanās metodes.

Papildu informāciju lasiet alfa peginterferona un ribavirīna lietošanas instrukcijās.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar INCIVO iespējams ģībonis vai redzes traucējumi. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja INCIVO lietošanas laikā jūtat ģīboņa tuvošanos vai Jums ir redzes traucējumi.

Lasiet arī alfa peginterferona un ribavirīna lietošanas instrukcijas.

INCIVO saturs nātriju

Vienā šo zāļu tabletē ir 2,3 mg nātrija, kas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar samazinātu sāls daudzumu. Izstāstiet ārstam, ja Jums jāpievērš uzmanība savam sāls patēriņam uzturā un jāievēro diēta ar zemu nātrija daudzumu.

3. Kā lietot INCIVO

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Norādījumi par pareizu lietošanu

Ārsts pieņems lēmumu par Jums piemērotāko dozēšanas shēmu.

Ieteicamā deva ir:

- pa **3 INCIVO tabletēm divas reizes dienā (no rīta un vakarā) ēdienreīžu laikā**. Kopējā deva ir 6 tabletes dienā,

vai

- **pa 2 INCIVO tabletēm ik pēc 8 stundām ēdienreīzu laikā.** Kopējā deva ir 6 tabletes dienā.

Ja Jums ir gan C hepatīta vīrusa infekcija, gan cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcija un Jūs lietojat efavirenzu, ieteicamā devu lietošanas shēma ir **pa 3 INCIVO tabletēm ik pēc 8 stundām kopā ar uzturu.**

Jums vienmēr jālieto INCIVO ēdienreīzu laikā, jo tas ir svarīgi, lai organismā sasniegtu pareizu zāļu līmeni. Jūs nedrīkstat samazināt INCIVO devu. Norijiet tabletes veselas. Tabletes pirms norīšanas nedrīkst košļāt, dalīt vai izšķīdināt. Ja Jums ir problēmas ar veselu tablešu norīšanu, pastāstiet to savam veselības aprūpes sniedzējam.

INCIVO vienmēr jālieto kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, tāpēc, lūdzu, skatiet arī norādījumus par šo zāļu devām skatīt to lietošanas instrukcijās. Ja Jums nepieciešama palīdzība, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet INCIVO kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu 12 nedēļas. Kopējais ārstēšanas ilgums ar alfa peginterferonu un ribavirīnu ir no 24 līdz 48 nedēļām atkarībā no atbildes reakcijas pret ārstēšanu un tā, vai Jūs iepriekš esat ārstēts. Jūsu ārsts izmērīs vīrusu daudzumu Jūsu asinīs 4. un 12. nedēļā, lai noteiktu Jūsu ārstēšanas ilgumu. Pacienti, kuriem veikta aknu transplantācija, ieteicamais kopējais ārstēšanas ilgums ir 48 nedēļas. Lūdzu, jautājiet savam ārstam un ievērojiet noteikto ārstēšanas ilgumu.

Ja Jūsu ārsts pārtrauc INCIVO lietošanu blakusparādību dēļ vai tālāk, ko ārstēšana nedarbojas, INCIVO lietošanu nedrīkst atsākt.

Pret bērniem nodrošinātā vāciņa noņemšana



Plastmasas pudelei ir pret bērniem nodrošināts vāciņš, un tā atverama šādi:

- piespiediet skrūvējamo plastmasas vāciņu uz leju, vienlaikus griežot to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam;
- noņemiet atskrūvēto vāciņu.

Ja esat lietojis INCIVO vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Pārdozēšanas gadījumā Jums var būt slikta dūša, galvassāpes, caureja, pavājināta ēstgriba, neparasta garša mutē un vemšana.

Ja esat aizmirsis lietot INCIVO

Ja lietojat INCIVO divas reizes dienā (no rīta un vakarā)

Ja pamanāt izlaisto devu **6 stundu laikā**, Jums uzreiz jālieto trīs tabletes. Vienmēr lietojiet tabletes kopā ar ēdienu. Ja pamanāt izlaisto devu **pēc 6 stundām**, izlaidiet lietošanas reizi un lietojiet nākamās devas, kā ierasts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja lietojat INCIVO ik pēc 8 stundām

Ja pamanāt izlaisto devu **4 stundu laikā**, Jums uzreiz jālieto divas tabletes. Vienmēr lietojiet tabletes kopā ar ēdienu. Ja pamanāt izlaisto devu **pēc 4 stundām**, izlaidiet lietošanas reizi un lietojiet nākamās devas, kā ierasts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot INCIVO

Ja vien ārsts Jums neliek pārtraukt, turpiniet lietot INCIVO, lai nodrošinātu, ka zāles turpina darboties pret vīrusiem. INCIVO lietošanu nedrīkst atsākt, ja ārsts to līcis pārtraukt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Izsitumi

Pacienti, kuri lieto INCIVO, bieži rodas niezoši ādas izsitumi. Parasti izsitumi ir viegli vai vidēji smagi, taču tie var būt vai var kļūt smagi un/vai apdraudēt dzīvību. Retos gadījumos pacientiem var kopā ar izsitumiem būt citi simptomi, kas var būt smagas ādas reakcijas pazīme.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas ādas izsitumi.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu arī šādos gadījumos:

- ja izsitumi pastiprinās, VAI
- ja kopā ar izsitumiem rodas citi simptomi, piemēram:
 - drudzis,
 - nogurums,
 - sejas pietūkums,
 - limfmezglu palielināšanās, VAI
- ja izsitumi Jums ir pa visu ķermeni un lobās āda, vienlaikus var būt arī elkoņi, gripai līdzīgi simptomi, sāpīgas ādas čūlas un čūlas mutē, acīs un/vai un dzimumorgāniem.

Ārstam jāapskata Jūsu izsitumi, lai noskaidrotu, kā tos novērst. Ārsts var nāptraukt Jūsu ārstēšanu. INCIVO nedrīkst atsākt lietot, ja ārsts to liciis pārtraukt.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, arī ja Jums rodas šādi simptomi:

- nogurums, vājums, elpas trūkums, pirmsģīboņa sajūta un/vai paātrināta sirdsdarbība. Tie var būt anēmijas (sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās) simptomi,
- ģībonis,
- sāpīgs locītavu iekaisums, parasti pēdā (poda rā),
- redzes traucējumi,
- asiņošana no anālās atveres,
- sejas pietūkums.

Blakusparādību, kas saistītas ar INCIVO, sastopamības biežums norādīts tālāk.

Ļoti biežas blakusparādības (rodas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs eritrocītu skaits (anēmija),
- slikta dūša, caureja, vemšana,
- pietūkušas vēnas taisnās zarnas vai anālās atveres rajonā (hemoroīdi), sāpes anālās atveres vai taisnās zarnas apvidū,
- izsitumi un ādas nieze.

Biežas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes sēnīšinfekcija,
- mazs trombocītu skaits, samazināts limfocītu (leikocītu veids) skaits, samazināta vairogdziedzera funkciju aktivitāte, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, pazemināts kālija līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs,
- garšas sajūtas pārmaiņas,
- ģībonis,
- nieze ap anālo atveri vai tās tuvumā, asiņošana anālās atveres vai taisnās zarnas apvidū, neliels plīsums ādā ap anālo atveri, kas var izraisīt sāpes un/vai asiņošanu vēdera izejas laikā,
- sarkana, saplaisājusi, sausa, zvīņaina āda (ekzēma), izsitumi ar sarkanu, saplaisājušu, sausu, zvīņainu ādu (eksfoliatīvi izsitumi),
- sejas pietūkums, roku un/vai kāju pietūkums (tūska),
- dīvaina produkta garša.

Retākas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs,
- sāpīgs locītavu iekaisums, pārsvarā pēdās (podagra),
- acs mugurējās daļas (tīklenes) bojājums,
- anālās atveres un taisnās zarnas iekaisums,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- smagi izsitumi, ko var pavadīt drudzis, nogurums, sejas pietūkums vai limfmezglu palielināšanās, palielināts eozinofilo leikocītu (leikocītu veids) skaits, ietekme uz aknām, nierēm vai plaušām (reakcija, ko sauc par DRESS),
- nātrene,
- dehidratācija, kura var izpausties kā pastiprinātas slāpes, sausa mute, samazināts urinēšanas biežums vai urīna apjoms un tumšas krāsas urīns. Lietojot INCIVO kombinēto terapiju, ir svarīgi uzņemt pietiekami daudz šķidruma.

Retas blakusparādības (mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- plaši izplatīti, smagi izsitumi ar ādas lobīšanos, ko var pavadīt drudzis, gripai līdzīgi simptomi, pūšļi mutes dobumā, ap acīm un/vai dzimumorgānu rajonā (Stīvensa-Džonsona sindroms)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt noteikt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

Skatiet arī alfa peginterferona un ribavirīna lietošanas instrukcijas par šo zāļu blakusparādībām.

5. Kā uzglabāt INCIVO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

INCIVO tabletes jāuzglabā oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma. Katrā pudelē ir viens vai divi maisiņi ar mitruma uzsūcēju, kura uzdevums ir saglabāt tabletes sausas. Neizņemiet šo mitruma uzsūcēju no pudeles. To nedrīkst apēst.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INCIVO satur

Aktīvā viela ir telaprevīrs. Katrā INCIVO tabletē ir 375 mg telaprevīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Hipromelozes acetāta sukcināts, kalcija hidrogēnfosfāts (bezūdens), mikrokristāliskā celuloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, nātrija laurilsulfāts, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija stearilfumarāts.

Tabletes apvalks

Polivinilspirts, makrogols, talka, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

INCIVO ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes. Dzeltenas, ovālas formas tabletes, kuru garums ir aptuveni 20 mm, ar marķējumu "T375" vienā pusē.

INCIVO ir pieejams iepakojumos pa vienai vai četrām pudelēm kartona kārbīnā. Katrā pudelē ir viens vai divi maisiņi, kuru uzdevums ir saglabāt tabletes sausas (mitruma uzsūcējs).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/26
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Pilegårdsvej 133
DK-3450 Birkerød
Tel: +45 45 94 82 82

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel: +36 1 884 2858

Malta

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

Nederland

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

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 4EJ
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Væðing
Höfnartúni 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 Consiglier Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcelos
Tel: +351 1 45 65 835

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 Κρανιδιώτη 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas