

obtenus une réponse virologique rapide et étendue (eRVR) ont reçu 12 semaines de traitement par INCIVO plus du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine suivies par 12 semaines de traitement par du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine (durée totale de traitement de 24 semaines). Les patients naïfs de traitement et les rechuteurs à un précédent traitement n'ayant pas obtenu une eRVR, les répondeurs partiels à un précédent traitement, les répondeurs nuls à un précédent traitement et tous les patients cirrhotiques ont reçu 12 semaines de traitement par INCIVO plus du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine suivies par 36 semaines de traitement par du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine (durée totale de traitement de 48 semaines). Tous les patients ont reçu de la ribavirine à la dose fixe de 800 mg par jour. Les schémas thérapeutiques d'antirétroviraux incluaient l'éfavirenz, l'atazanavir/ritonavir, le raltégravir, l'étravirine ou le darunavir/ritonavir en association avec le ténofovir ou l'abacavir et soit la lamivudine soit l'emtricitabine.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité antivirale d'INCIVO, du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, mesurée par la RVS12.

L'âge médian des 162 patients inclus était de 46 ans (intervalle : de 20 à 67 ans); 78,4% des patients étaient de sexe masculin ; 6,8% avaient un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 4,3% étaient de race noire; 1,9% étaient de race asiatique; 87,0% avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion $\geq 800\,000 \text{ UI/ml}$; 17,3% présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont; 13,0% avaient une cirrhose ; 65,6% étaient infectés par un VHC de génotype 1a; 33,8% par un VHC de génotype 1b; 39,5% (n = 64) étaient naïfs de traitement anti-VHC ; 17,9% (n = 29) étaient des rechuteurs à un précédent traitement ; 11,1% (n = 18) étaient des répondeurs partiels à un précédent traitement; 31,5% (n = 51) étaient des répondeurs nuls à un précédent traitement. Le taux médian des cellules CD4 à l'inclusion était de 651 (intervalle : 277 à 1 551 cellules/mm³).

Le tableau 16 présente les taux de réponse chez les patients naïfs de traitement et chez les patients en échec de traitement par sous-groupe (patients naïfs de traitement, rechuteurs à un précédent traitement et non-répondeurs à un précédent traitement).

Tableau 16: Résultat du traitement chez les patients adultes co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 dans l'étude HPC 3008			
Résultat du traitement	Patients naïfs de traitement	Patients en échec de traitement par sous-groupe	
		Rechuteurs à un précédent traitement	Non-répondeurs à un précédent traitement^a
	N = 64 % (n/N)	N = 29 % (n/N)	N = 69 % (n/N)
RVS12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
RVS chez les patients avec ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
RVS chez les patients sans ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Taux de RVS chez les patients avec ou sans cirrhose			
Patients sans cirrhose	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Patients avec cirrhose	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Résultat pour les patients sans RVS12			

Echec virologique sous traitement ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Rechute ^c	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Autre ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Non-répondeurs à un précédent traitement incluant les répondeurs partiels et les répondeurs nuls à un précédent traitement.

^b L'échec virologique sous traitement était défini par l'atteinte d'un critère virologique d'arrêt de traitement et/ou un échappement virologique.

^c La rechute était définie par un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/ml pendant la période de suivi après un précédent taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml à la date programmée de fin de traitement et la non atteinte d'une RVS12.

^d Autre inclut les patients avec un taux d'ARN du VHC détectable à la fin réelle de leur traitement mais qui ne présentaient pas d'échappement virologique, et les patients avec une évaluation de l'ARN du VHC manquante durant le suivi programmé.

Patients transplantés hépatiques

L'étude HPC3006 était une étude en ouvert, de phase 3b, conduite chez des patients ayant une infection chronique par le VHC de génotype 1, naïfs de traitement ou en échec d'un précédent traitement, qui ont subi une transplantation hépatique pour la première fois et qui étaient sous traitement stable par les immunosuppresseurs tacrolimus ou ciclosporine A. Aucun patient n'a présenté de cirrhose après la transplantation. Les patients ont reçu INCIVO à la posologie de 750 mg toutes les 8 heures. Tous les patients ont commencé avec une dose de 600 mg/jour de ribavirine et de 180 µg/semaine de peginterféron alfa-2a. Tous les patients ont reçu 12 semaines de traitement par INCIVO associé à du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine, suivies de 36 semaines de traitement par du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine (durée totale de traitement de 48 semaines).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité antivirale d'INCIVO, du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine chez les patients infectés par le VHC et transplantés hépatiques, mesurée par la RVS12.

L'âge médian des 74 patients inclus était de 56 ans (intervalle : de 43 à 68 ans) ; 91,9% des patients étaient de sexe masculin ; 24,3% avaient un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m² ; 1,4% étaient de race noire ; 95,9% avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion $\geq 800\,000$ UI/ml ; 10,8% présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont ; aucun n'avait de cirrhose ; 38,9% étaient infectés par un VHC de génotype 1a ; 58,3% étaient infectés par un VHC de génotype 1b ; 2,8% étaient infectés par un VHC de génotype 1d ; 21,6% avaient un génotype IL28B CC ; 54,1% avaient un génotype IL28B CT ; 24,3% avaient un génotype IL28B TT ; 28,4% (n = 21) étaient naïfs de traitement anti-VHC ; 71,6% (n = 53) étaient en échec de traitement [14,9% (n = 11) étaient des rechuteurs à un précédent traitement ; 40,5% (n = 30) étaient des non répondeurs à un précédent traitement ; 16,2% (n = 12) n'ont pas pu être classés]. La durée médiane depuis la transplantation hépatique était de 2,5 ans (intervalle : 0,6 à 9,5 ans) ; 67,6% (n = 50) ont reçu du tacrolimus et 32,4% (n = 24) ont reçu de la ciclosporine A.

Le tableau 17 présente les taux de réponse globaux chez les patients ayant une infection chronique par le VHC de génotype 1 transplantés hépatiques, naïfs de traitement et en échec de traitement, et par sous-groupe (patients recevant du tacrolimus ou de la ciclosporine A).

Tableau 17: Résultat du traitement chez les patients ayant une infection chronique par le VHC de génotype 1 transplantés hépatiques (étude HPC3006)			
Résultat du traitement	Patients recevant du tacrolimus N = 50 % (n/N)	Patients recevant de la ciclosporine A N = 24 % (n/N)	Tous les patients N = 74 % (n/N)
RVS12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Résultats pour les patients sans RVS12			
Tous les patients			
Echec virologique sous traitement ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Rechute ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)

Autre ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)
--------------------	------------	-----------	------------

- ^a L'échec virologique sous traitement était défini par l'atteinte d'un critère virologique d'arrêt de traitement ou par un échappement virologique. A noter que les critères virologiques d'arrêt de traitement pris en compte dans l'analyse des résultats du traitement sont les réelles règles d'arrêt, c'est-à-dire celles provenant des données de disposition et d'exposition, par opposition aux règles d'arrêt mathématiques, c'est-à-dire celles issues des données d'ARN du VHC.
- ^b La rechute était définie par un taux détectable d'ARN du VHC plasmatique à partir de la date programmée de fin de traitement, après un précédent taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml à la date programmée de fin de traitement, et la non atteinte d'une RVS12. Le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml à la date programmée de fin de traitement ou une évaluation manquante du taux d'ARN du VHC à la date programmée de fin de traitement et un taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml pendant le suivi à partir de la date programmée de fin de traitement.
- ^c Autre inclut les patients avec un taux d'ARN du VHC détectable à la fin réelle de leur traitement mais qui ne correspondent pas à la définition de l'échec virologique sous traitement, et les patients avec une évaluation manquante du taux d'ARN du VHC pendant le suivi prévu.

Études cliniques évaluant l'intervalle QT

Dans deux études en double-aveugle, randomisées, contrôlées versus placebo et traitement de référence, conduites pour évaluer l'effet sur l'intervalle QT, le télaprévir en monothérapie à la dose de 750 mg toutes les 8 heures n'a pas été associé à un effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTcF. Dans une de ces études, le télaprévir à la dose de 1 875 mg toutes les 8 heures a été évalué et l'augmentation maximale de la moyenne ajustée au placebo du QTcF a été de 8,0 ms (IC 90% : 5,1-10,9). Dans cette étude, les concentrations plasmatiques du télaprévir à la dose de 1 875 mg toutes les 8 heures étaient comparables à celles observées dans les études chez les patients infectés par le VHC ayant reçu 750 mg de télaprévir toutes les 8 heures en association avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine.

Population pédiatrique

Aucune étude clinique n'a été menée dans la population pédiatrique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INCIVO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du télaprévir ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et chez des sujets atteints d'une infection chronique par le VHC. Le télaprévir peut être administré par voie orale avec de la nourriture, sous forme de comprimés de 375 mg, à la dose de 1 125 mg deux fois par jour durant 12 semaines, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. Autrement, le télaprévir peut être administré par voie orale avec de la nourriture, sous forme de comprimés de 375 mg, à la dose de 750 mg toutes les 8 heures durant 12 semaines, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. L'exposition au télaprévir est plus élevée au cours d'une co-administration avec le peginterféron alfa et la ribavirine qu'après administration de télaprévir seul.

L'exposition au télaprévir est comparable au cours d'une co-administration avec soit du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine, soit du peginterféron alfa-2b et de la ribavirine.

Absorption

Le télaprévir est disponible par voie orale, il est vraisemblablement absorbé dans l'intestin grêle, sans mise en évidence d'une absorption au niveau du côlon. Les concentrations plasmatiques maximales après une dose unique de télaprévir sont généralement atteintes après 4 - 5 heures. Les études *in vitro* réalisées sur des cellules humaines Caco-2 ont indiqué que le télaprévir est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

L'exposition au télaprévir était similaire, que la dose totale quotidienne de 2 250 mg ait été administrée sous forme de 750 mg toutes les 8 heures ou sous forme de 1 125 mg deux fois par jour. Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique de population des expositions au télaprévir à l'état d'équilibre, les rapports des moyennes géométriques par la méthode des moindres carrés (IC 90%) de

1 125 mg deux fois par jour versus 750 mg toutes les 8 heures étaient de 1,08 (1,02 ; 1,13) pour l'ASC_{24,eq}, de 0,878 (0,827 ; 0,930) pour C_{min,eq}, et de 1,18 (1,12 ; 1,24) pour C_{max,eq}.

L'exposition au télaprévir était augmentée de 20% lors de sa prise après un repas à forte teneur calorique et lipidique (56 g de lipides, 928 kcal) comparé à une prise après un repas standard à teneur calorique normale (21 g de lipides, 533 kcal). Comparativement à une administration après un repas standard à teneur calorique normale, l'exposition (ASC) diminuait de 73% lorsque le télaprévir était pris à jeun, de 26% après un repas peu calorique à forte teneur protéique (9 g de lipides, 260 kcal), et de 39% après un repas peu calorique à faible teneur lipidique (3,6 g de lipides, 249 kcal). Par conséquent, le télaprévir doit être pris avec de la nourriture.

Distribution

La liaison du télaprévir aux protéines plasmatiques est d'environ 59% à 76%. Le télaprévir se lie principalement à l'alfa-1-glycoprotéine acide et à l'albumine.

Après administration orale, le volume de distribution apparent (V_d) a été estimé à 252 l, avec une variabilité inter-individuelle de 72,2%.

Biotransformation

Le télaprévir est fortement métabolisé par le foie, par hydrolyse, oxydation et réduction. De multiples métabolites ont été détectés dans les fèces, le plasma et l'urine. Après administration orale répétée, le R-diaitéromère du télaprévir (30 fois moins actif), l'acide pyrazinoïque, et le métabolite issu d'une réduction au niveau de la liaison α-cétoamide du télaprévir (inactif) se sont avérés être les principaux métabolites du télaprévir.

Le CYP3A4 est en partie responsable du métabolisme du télaprévir. D'autres enzymes sont aussi impliquées dans le métabolisme tels que les aldo-kétoréductases et autres enzymes protéolytiques. Des études utilisant des supersomes CYP recombinants humains ont montré que le télaprévir était un inhibiteur du CYP3A4 et une inhibition temps- et concentration-dépendante du CYP3A4 par le télaprévir a été observée au niveau des microsomes hépatiques humains. Aucune inhibition significative des isozymes CYP1A2, CYP2C6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1 par le télaprévir n'a été observée *in vitro*. Aucune induction significative des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C et CYP3A par le télaprévir n'a été observée *in vitro*. Sur la base des résultats des études cliniques d'interaction médicamenteuse (ex. escitalopram, zolpidem, éthinylestadiol), une induction des enzymes métaboliques par le télaprévir ne peut être exclue.

Des études *in vitro* ont montré que le télaprévir n'est pas un inhibiteur des enzymes UGT1A9 ou UGT2B7. Des études *in vitro* avec l'UGT1A3 recombinant suggèrent que le télaprévir peut inhiber cet enzyme. La signification clinique de ce résultat est incertaine étant donné que l'administration du télaprévir avec une dose unique de buprénorphine, un substrat partiel de l'UGT1A3, à des adultes volontaires sains n'a pas provoqué d'augmentation des expositions à la buprénorphine. Aucune inhibition significative de l'alcool déshydrogénase par le télaprévir n'a été observée *in vitro*. Cependant, les concentrations testées n'étaient pas suffisamment élevées pour exclure une inhibition intestinale.

La suppression par le télaprévir et le VRT-127394 de l'expression des enzymes CYP régulés par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires CAR, PXR et Ah a été observée *in vitro* dans les hépatocytes humains. Des études d'interactions médicamenteuses cliniques avec des substrats des CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 et UGT1A1, UGT2B7 et UGT1A3 ne révèlent aucun impact cliniquement significatif de la suppression observée *in vitro*. Pour les autres enzymes et transporteurs (par ex. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) régulés par les mêmes récepteurs nucléaires, l'impact clinique potentiel n'est pas connu.

Transporteurs

Des études *in vitro* ont montré que le télaprévir est un inhibiteur de OATP1B1 et OATP2B1.

Aucune inhibition significative du transporteur de cations organiques OCT2 par le télaprévir n'a été observée *in vitro*.

Le télaprévir est un faible inhibiteur *in vitro* des transporteurs MATE-1 et MATE2-K (multidrug and toxin extrusion) avec une CI_{50} respectivement de 28,3 μM and 32,5 μM . Les conséquences cliniques de cette observation ne sont pas actuellement connues.

Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 750 mg de ^{14}C -télaprévir à des sujets sains, 90% de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fèces, l'urine et l'air expiré dans les 96 heures après la dernière dose. La valeur médiane du taux de dose radioactive administrée retrouvé dans les fèces était d'environ 82%, 9% dans l'air exhalé, et 1% dans l'urine. La contribution du ^{14}C -télaprévir inchangé et du VRT-127394 dans la radioactivité totale retrouvée dans les fèces était respectivement de 31,8% et 18,7%.

Après administration orale, la clairance totale apparente (Cl/F) a été estimée à 32,4 l/h avec une variabilité inter-individuelle de 27,2%. La demi-vie moyenne d'élimination après administration d'une dose orale unique de 750 mg de télaprévir était d'environ 4,0 à 4,7 heures. À l'état d'équilibre, la demi-vie réelle était d'environ 9-11 heures.

Linéarité/non-linéarité

Après l'administration d'une dose unique de 375 à 1 875 mg avec de la nourriture, l'exposition (ASC) au télaprévir a augmenté de façon légèrement plus que proportionnelle par rapport à la dose, sans doute en raison d'une saturation des voies métaboliques ou des transporteurs d'efflux.

Une augmentation de la dose de 750 mg toutes les 8 heures à 1 875 mg toutes les 8 heures lors d'une étude à doses répétées a entraîné une augmentation moins que proportionnelle (à savoir, d'environ 40%) de l'exposition au télaprévir.

Populations particulières

Population pédiatrique

Aucune donnée concernant la population pédiatrique n'est actuellement disponible.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du télaprévir a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC ayant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) et ayant reçu une dose unique de télaprévir de 750 mg. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC du télaprévir ont augmenté respectivement de 10% et 21%, comparativement aux sujets sains (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Le télaprévir est principalement métabolisé dans le foie. L'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre était réduite de 15% chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6) par rapport aux sujets sains. L'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre était réduite de 46% chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B, score 7-9) par rapport aux sujets sains. L'effet sur les concentrations du télaprévir non lié n'est pas connu (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe

L'influence du sexe du sujet sur la pharmacocinétique du télaprévir a été évaluée en utilisant les données de pharmacocinétique de population issues des études de phase 2 et 3 d'INCIVO. Aucun effet significatif dû au sexe n'a été identifié.

Race

L'analyse pharmacocinétique de population menée chez des sujets infectés par le VHC recevant INCIVO a indiqué que l'exposition au télaprévir était similaire chez les sujets de race noire/afro-américains et les caucasiens.

Sujets âgés

Les données pharmacocinétiques concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients infectés par le VHC âgés de 65 ans et plus sont limitées et aucune donnée n'est disponible chez les sujets âgés de plus de 70 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie et/ou pharmacologie animales

Chez le rat et le chien, le télaprévir a été associé à une diminution réversible des paramètres érythrocytaires, accompagnée d'une réponse régénérative. Dans la plupart des études réalisées à la fois chez le rat et le chien, des augmentations des ASAT/ALAT ont été observées, sans normalisation de l'augmentation des ALAT chez le rat après récupération. Les observations histopathologiques du foie étaient identiques dans les études réalisées chez le rat et le chien, et toutes n'étaient pas complètement redevenues normales après récupération. Chez le rat (mais pas chez le chien), le télaprévir a entraîné des altérations dégénératives des testicules, lesquelles ont été réversibles et sans effet sur la fertilité. En général, dans les études de pharmacologie et de toxicologie animales, les taux d'exposition étaient faibles, en comparaison avec les valeurs obtenues chez l'homme.

Carcinogénèse et mutagénèse

Le risque carcinogène du télaprévir n'a pas été évalué. Ni le télaprévir ni son métabolite principal n'ont induit de lésions de l'ADN dans une série standard de tests de mutagénèse, en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Effet sur la fertilité

Le télaprévir n'a pas eu d'effet sur la fertilité ni sur la fécondité chez le rat.

Développement embryo-fœtal

Le télaprévir traverse facilement le placenta chez le rat et la souris en donnant une exposition foeto-maternelle de 19-50%. Le télaprévir n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni chez la souris. Au cours d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, une augmentation des progénitures non viables a été observée. Toutefois, les dosages chez l'animal n'ont pas permis d'établir une limite d'exposition lors de la comparaison avec l'exposition chez l'Homme.

Excrétion dans le lait

Les concentrations du télaprévir et de son métabolite principal obtenues après administration à des rates allaitantes, étaient plus élevées dans le lait que dans le plasma. Chez le rat, la descendance exposée in utero au télaprévir avait un poids normal à la naissance. Cependant, chez les petits des rats nourris au lait de mères traitées par le télaprévir, la prise de poids était plus faible que la normale (probablement en raison d'une aversion gustative). Après sevrage, la prise de poids des jeunes rats est redevenue normale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Objet du comprimé

cétyl succinate d'hypromellose
hydrogénophosphate de calcium (anhydre)
cellulose microcristalline
silice colloïdale anhydre
laurylsulfate de sodium
croscarmellose sodique
fumarate de stéaryle sodique

Enrobage du comprimé

alcool polyvinylique

macrogol
talc
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ne pas enlever le dessicant.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon plastique en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 42 comprimés pelliculés muni d'une fermeture de sécurité à l'épreuve des enfants en polypropylène (PP) et d'un opercule scellé par induction. Du dessicant (un ou deux sachets) est ajouté.

INCIVO est disponible sous forme de boîtes contenant 1 flacon (total de 42 comprimés pelliculés) ou 4 flacons (total de 168 comprimés pelliculés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMERO (S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/720/001 boîte de 4 flacons
EU/1/11/720/002 boîte de 1 flacon

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 septembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le format et le contenu du kit de formation des professionnels de santé avant le lancement du produit dans l'Etat Membre.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit garantir que tous les médecins, susceptibles de prescrire ou d'utiliser INCIVO ont reçu un kit de formation des professionnels de santé contenant les éléments suivants:

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La notice d'information destinée aux patients
- La brochure destinée aux médecins

La brochure destinée aux médecins devra comporter les éléments clés suivants:

- Les données de tolérance concernant les éruptions cutanées et les réactions cutanées sévères issues des études de phase 2 et 3
- L'incidence des éruptions cutanées et des réactions cutanées sévères
- La classification et la prise en charge des éruptions cutanées et des réactions cutanées sévères, notamment en ce qui concerne le critère de poursuite ou d'arrêt du télaprévir et des autres composants du traitement
- Des photographies d'éruptions cutanées à différents grades

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON (boîte de 1 flacon)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les comprimés en entier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/720/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

incivo 375 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON (boîte de 1 flacon)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les comprimés en entier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas enlever le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/720/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON (boîte de 4 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

168 comprimés pelliculés (4 flacons contenant chacun 42 comprimés).
Les flacons ne doivent pas être délivrés séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les comprimés en entier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/720/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

incivo 375 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON (boîte de 4 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les comprimés en entier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas enlever le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/720/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé télaprévir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'INCIVO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INCIVO
3. Comment prendre INCIVO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver INCIVO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu' INCIVO et dans quel cas est-il utilisé ?

INCIVO agit contre l'infection par le virus de l'hépatite C et est utilisé, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, pour traiter l'hépatite C chronique chez les patients adultes (âgés de 18 à 65 ans). INCIVO contient une substance, appelée le télaprévir, qui appartient à un groupe de médicaments dénommés « *inhibiteurs de la protéase NS3-4A* ». L'inhibiteur de protéase NS3-4A réduit la quantité de virus de l'hépatite C dans votre corps. INCIVO ne doit pas être pris seul mais en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine pour assurer l'efficacité de votre traitement. INCIVO peut être utilisé chez les patients infectés par une hépatite C chronique n'ayant jamais été traités auparavant ou chez les patients infectés par une hépatite C chronique ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INCIVO ?

Ne prenez jamais INCIVO si vous êtes allergique au télaprévir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Il est donné qu'INCIVO doit être pris en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, consultez les notices de ces médicaments pour connaître la liste de leurs contre-indications (par ex. les précautions à prendre par les hommes et les femmes pour éviter une grossesse). Interrogez votre médecin si vous n'êtes pas sûr(e) des contre-indications mentionnées dans les notices.

Ne pas utiliser INCIVO en association avec l'un des médicaments suivants car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables sévères, et/ou affecter le mécanisme d'action d'INCIVO ou des autres médicaments :

Médicament (nom de la substance active)	Indication du médicament
alfuzosine	pour traiter les symptômes d'une augmentation du volume de la prostate (antagonistes des récepteurs alpha-1-adrénrgiques)
amiodarone, bépridil, quinidine, autres antiarythmiques de classe Ia ou III	pour traiter certains troubles cardiaques tels qu'un rythme cardiaque irrégulier (antiarythmiques)
astémizole, terfénadine	pour traiter les symptômes d'allergie (antihistaminiques)
rifampicine	pour traiter certaines infections telles que la tuberculose (antimycobactériens)
dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	pour traiter la migraine et les maux de tête (dérivés de l'ergot)
cisapride	pour traiter certaines maladies de l'estomac (agents de motilité gastro-intestinale)
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	produit à base de plantes pour réduire l'anxiété
atorvastatine, lovastatine, simvastatine	pour réduire les taux de cholestérol (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)
pimozide	pour traiter les troubles psychiatriques (antipsychotiques)
sildénafil, tadalafil	le sildénafil ou le tadalafil ne doivent pas être utilisés pour traiter un trouble cardio-pulmonaire appelé hypertension artérielle pulmonaire. Le sildénafil et le tadalafil ont d'autres indications. Veuillez vous reporter à la rubrique « Autres médicaments et INCIVO ».
quétiapine	pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs
midazolam (pris par voie orale), triazolam (pris par voie orale)	pour faciliter le sommeil et/ou réduire l'anxiété (sédatifs/hypnotiques)
carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	pour traiter les crises épileptiques (antiépileptiques)

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, demandez à votre médecin de changer ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre INCIVO.

INCIVO doit être pris en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. Il est donc très important que vous lisez également les notices fournies avec ces médicaments. Pour toute question concernant ces médicaments, veuillez vous adresser à votre médecin ou votre pharmacien.

Assurez-vous de vérifier les points suivants et informez votre médecin traitant votre infection par le virus de l'hépatite C (VHC) si l'une ou l'autre des situations ci-après s'appliquent à vous.

Eruptions cutanées

Les patients prenant INCIVO peuvent développer une éruption cutanée. Des démangeaisons peuvent survenir avec l'éruption. L'éruption est généralement légère ou modérée, mais elle peut être, ou devenir, sévère et/ou mettre votre vie en danger. **Vous devez contacter immédiatement votre médecin** si vous développez une éruption ou si vous avez une éruption qui s'aggrave. INCIVO ne doit pas être repris en cas d'arrêt demandé par votre médecin. **Vous devez lire attentivement les informations concernant les éruptions cutanées figurant dans la rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels.**

- Anémie (baisse du nombre des globules rouges dans votre sang)
Informez votre médecin si vous ressentez une fatigue, une faiblesse, une respiration courte, un étourdissement et/ou l'impression que vos battements cardiaques s'accélèrent. Ces symptômes peuvent être ceux d'une anémie.
- Troubles du cœur
Informez votre médecin si vous avez une insuffisance cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier, un rythme cardiaque lent, une anomalie visible sur votre électrocardiogramme (ECG) appelée "syndrome du QT long", ou des antécédents familiaux d'une maladie cardiaque appelée "syndrome du QT long congénital".
Votre médecin peut demander une surveillance supplémentaire durant votre traitement par INCIVO.
- Troubles du foie
Informez votre médecin si vous avez eu d'autres problèmes au niveau de votre foie tels qu'une insuffisance hépatique. Les signes peuvent être une coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse), un gonflement de l'estomac (ascites) ou des jambes dû à un liquide et un saignement des veines dilatées (varices) de l'œsophage. Votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie du foie avant de décider si vous pouvez prendre INCIVO.
- Infections
Informez votre médecin si vous avez une infection par le virus de l'hépatite B afin qu'il puisse décider si INCIVO convient à votre cas.
- Transplantation d'organe
Informez votre médecin si vous avez reçu ou allez recevoir une greffe de foie ou d'un autre organe car INCIVO pourrait ne pas être adapté à votre situation.

Examens sanguins

Votre médecin vous prescrira des examens sanguins avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement :

- pour voir la quantité de virus dans votre sang et pour déterminer si vous êtes infecté par le type de virus (génotype 1) qui peut être traité par INCIVO. Les décisions concernant votre traitement peuvent être prises sur la base des résultats de ces tests. Votre médecin contrôlera votre réponse au début du traitement et la quantité de virus dans votre sang. Si votre traitement n'est pas efficace, votre médecin vous demandera d'arrêter la prise de vos médicaments. Si votre médecin arrête INCIVO, il ne doit pas être repris.
- pour rechercher une anémie (diminution de vos globules rouges sanguins).
- pour rechercher des modifications de certaines valeurs de votre formule sanguine ou résultats biochimiques. Celles-ci peuvent être observées dans les résultats des examens sanguins. Votre médecin vous les expliquera. Par exemple : numération de la formule sanguine, taux d'hormones thyroïdiennes (la thyroïde est une glande située dans votre cou qui contrôle votre métabolisme), examen du foie et des reins.

INCIVO n'a été utilisé que chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus. Si vous appartenez à cette tranche d'âge, veuillez discuter avec votre médecin de l'utilisation d'INCIVO.

Enfants et adolescents

INCIVO ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents, car il n'a pas été suffisamment étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et INCIVO

INCIVO peut avoir un effet sur d'autres médicaments ou les autres médicaments peuvent aussi avoir un effet sur INCIVO. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

Médicament (nom de la substance active)	Indication du médicament
flécaïnide, propafénone	pour traiter certains troubles cardiaques tel qu'un rythme cardiaque irrégulier (antiarythmiques)
alfentanil, fentanyl	pour traiter la douleur (analgésiques) ou en chirurgie pour induire l'endormissement
digoxine, lidocaïne par voie intraveineuse	pour traiter certains troubles cardiaques comme des battements cardiaques anormaux (antiarythmiques)
clarithromycine, érythromycine, télichromycine, troléandomycine	pour traiter les infections bactériennes (antibactériens)
warfarine, dabigatran	pour prévenir les caillots sanguins (anticoagulants)
escitalopram, trazodone	pour traiter des troubles de l'humeur (antidépresseurs)
metformine	pour traiter le diabète (antidiabétiques)
dompéridone	pour traiter les vomissements et les nausées (antiémétiques)
itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole	pour traiter les infections fongiques (antifongiques)
colchicine	pour traiter l'arthrite inflammatoire (agents antigoutteux)
rifabutine	pour traiter certaines infections (antimycobactériens)
alprazolam, midazolam administré par injection	pour faciliter le sommeil et/ou réduire l'anxiété (benzodiazépines)
zolpidem	pour faciliter le sommeil et/ou réduire l'anxiété (sédatifs non -benzodiazépines)
amlodipine, diltiazem, fêlodipine, nifédipine, nisoldipine, vérapamil	pour diminuer la pression artérielle (inhibiteurs calciques)
maraviroc	pour traiter les infections par le VIH (antagoniste CCR5)
budésonide, fluticasone par inhalation/voie nasale, dexaméthasone par voie orale ou par injection	pour traiter l'asthme ou pour traiter les maladies inflammatoires et auto-immunes (corticostéroïdes)
bosentan	pour traiter un trouble cardio-pulmonaire appelé hypertension artérielle pulmonaire (antagonistes des récepteurs de l'endothéline)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	pour traiter les infections par le VIH (inhibiteurs de la protéase du VIH)
abacavir, éfavirenz, fumarate de ténofovir disoproxil, zidovudine	pour traiter les infections par le VIH (inhibiteurs de la transcriptase inverse)
fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine	pour réduire les taux de cholestérol (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)
tous types de contraceptifs hormonaux (« la pilule »)	contraceptifs hormonaux
médicaments à base d'œstrogènes	traitement hormonal de substitution
ciclosporine, sirolimus, tacrolimus	pour diminuer les défenses immunitaires (immunosuppresseurs), médicaments utilisés dans certaines maladies rhumatismales ou pour éviter des complications après une greffe d'organe
salmétérol	pour améliorer la respiration en cas d'asthme (bêta-agonistes inhalés)

répaglinide	pour traiter le diabète de type II (médicament qui réduit le taux de glucose dans le sang)
méthadone	pour traiter la dépendance aux opiacés (stupéfiant)
sildénafil, tadalafil, vardénafil	pour traiter les troubles de l'érection ou pour traiter un trouble cardio-pulmonaire appelé hypertension artérielle pulmonaire (inhibiteurs de la PDE-5)

INCIVO avec des aliments et boissons

INCIVO doit toujours être pris avec de la nourriture. La nourriture est importante pour obtenir les bonnes concentrations de médicament dans votre corps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes **enceinte**, vous ne devez pas prendre INCIVO. INCIVO doit être pris en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. La ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître. Il est par conséquent absolument essentiel que vous preniez toutes les précautions nécessaires pour éviter une grossesse durant ce traitement.

Si vous-même ou votre partenaire féminine débutez une grossesse pendant le traitement par INCIVO ou dans les mois qui suivent la fin du traitement, vous devez contacter immédiatement votre médecin (voir la rubrique "Précautions à prendre par les hommes et les femmes pour éviter une grossesse" ci-dessous).

Si vous **allaitez**, vous devez arrêter l'allaitement avant de commencer à prendre INCIVO. On ne sait pas si le télaprévir, la substance active d'INCIVO, est retrouvé dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Précautions à prendre par les hommes et les femmes pour éviter une grossesse

INCIVO devant être pris en association avec la ribavirine, et la ribavirine pouvant entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître, les patients hommes et femmes doivent prendre des **précautions particulières** pour éviter une grossesse. Dans la mesure où une méthode contraceptive peut échouer, vous et votre partenaire devez utiliser au moins deux méthodes de contraception efficaces **pendant le traitement par INCIVO et après celui-ci**. A la fin du traitement par INCIVO, veuillez consulter la notice de la ribavirine pour les exigences concernant la poursuite de la contraception.

Patientes en âge d'avoir des enfants et leurs partenaires masculins

Une contraception hormonale (« la pilule ») peut ne pas être efficace pendant le traitement par INCIVO. Par conséquent, vous et votre partenaire devez utiliser au moins deux autres méthodes efficaces de contraception non hormonales pendant toute la durée du traitement par INCIVO et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de ce médicament.

Pour plus d'informations, vous devez lire les notices du peginterféron alfa et de la ribavirine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent présenter des évanouissements ou des troubles de la vue lors du traitement par INCIVO. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous vous sentez faible ou si vous avez des troubles de la vision pendant le traitement par INCIVO. Consultez également les notices du peginterféron alfa et de la ribavirine.

INCIVO contient du sodium

Ce médicament contient 2,3 mg de sodium par comprimé, ceci est à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. Informez votre médecin si vous devez faire attention à votre consommation en sel et suivre un régime pauvre en sel.

3. Comment prendre INCIVO ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Instructions concernant la prise

Votre médecin décidera de la posologie appropriée à votre cas.

Le schéma posologique recommandé est de :

- **3 comprimés d'INCIVO deux fois par jour (matin et soir) avec de la nourriture.** La dose totale est de 6 comprimés par jour.
ou
- **2 comprimés d'INCIVO toutes les 8 heures avec de la nourriture.** La dose totale est de 6 comprimés par jour.

Si vous avez à la fois une infection par le virus de l'hépatite C et une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, et que vous prenez de l'éfavirenz, la posologie recommandée est de **3 comprimés d'INCIVO toutes les 8 heures avec de la nourriture.**

Vous devez toujours prendre INCIVO avec de la nourriture car c'est important pour obtenir les bonnes concentrations de médicament dans votre corps. Vous ne devez pas diminuer la dose d'INCIVO. Avaler les comprimés en entier. Ne pas les mâcher, ne pas les croquer ni les dissoudre avant de les avaler. Informer votre professionnel de santé si vous avez des difficultés à avaler les comprimés en entier.

INCIVO devant toujours être pris en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, veuillez consulter les notices de ces médicaments pour les instructions concernant leur posologie. Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez INCIVO avec le peginterféron alfa et la ribavirine pendant 12 semaines. La durée totale du traitement par le peginterféron alfa et la ribavirine varie de 24 à 48 semaines en fonction de la réponse au traitement et si vous avez ou non déjà été traité(e) auparavant. Pour déterminer la durée de votre traitement, votre médecin mesurera les taux de virus dans votre sang aux semaines 4 et 12. La durée totale de traitement recommandée pour les patients ayant subi une greffe de foie est de 48 semaines. Veuillez interroger votre médecin à ce sujet et respecter la durée de traitement recommandée.

Si votre médecin arrête le traitement par INCIVO en raison d'effets indésirables ou parce que votre traitement n'est pas efficace, INCIVO ne devra pas être repris.

Retrait du bouchon de sécurité à l'épreuve des enfants



Le flacon en plastique est muni d'un bouchon de sécurité à l'épreuve des enfants et sera ouvert de la manière suivante :

- Appuyer sur le capuchon en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Retirer le capuchon une fois dévissé.

Si vous avez pris plus d'INCIVO que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement pour lui demander conseil.

En cas de surdosage, vous pouvez présenter des nausées, des maux de tête, une diarrhée, une perte d'appétit, une anomalie du goût et des vomissements.

Si vous oubliez de prendre INCIVO

Si vous prenez INCIVO deux fois par jour (matin et soir)

Si vous constatez l'oubli **dans les 6 heures**, prenez immédiatement les trois comprimés oubliés.

Prenez toujours les comprimés avec de la nourriture. Si vous constatez l'oubli **après plus de 6 heures**, sautez la prise et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous prenez INCIVO toutes les 8 heures

Si vous constatez l'oubli **dans les 4 heures**, prenez immédiatement les deux comprimés oubliés. Prenez toujours les comprimés avec de la nourriture. Si vous constatez l'oubli **après plus de 4 heures**, sautez la prise et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre INCIVO

A moins que votre médecin vous donne l'instruction d'arrêter le traitement, vous devez continuer à prendre INCIVO pour que votre médicament continue à agir contre le virus. Le traitement par INCIVO ne doit pas être repris s'il a été arrêté par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Eruption cutanée

Les patients traités par INCIVO développent fréquemment une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons. L'éruption est généralement légère ou modérée, mais elle peut être, ou devenir, sévère et/ou mettre votre vie en danger. Dans de rares cas, les patients peuvent présenter d'autres symptômes accompagnant l'éruption cutanée qui peuvent être le signe d'une éruption cutanée sévère.

Contactez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée.

Contactez également immédiatement votre médecin :

- si votre éruption s'aggrave, OU
- si d'autres symptômes apparaissent avec l'éruption tels que :
 - fièvre
 - fatigue
 - gonflement du visage
 - gonflement des ganglions lymphatiques OU
- si vous avez une éruption étendue avec un décollement de la peau, pouvant être accompagnée de fièvre, de symptômes de type grippal, de cloques douloureuses sur la peau et de cloques au niveau de la bouche, des yeux et/ou des parties génitales.

Votre médecin devra examiner votre éruption cutanée afin de déterminer le traitement adapté. Il se peut que votre médecin mette fin à votre traitement. INCIVO ne doit pas être repris s'il a été arrêté par votre médecin.

Contactez également immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants :

- fatigue, faiblesse, essoufflement, étourdissement et/ou impression que votre cœur s'accélère. Il peut s'agir de symptômes d'anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) ;
- évanouissement ;
- inflammation douloureuse des articulations, le plus souvent localisée au niveau du pied (goutte) ;
- troubles de la vue ;
- saignement de l'anus ;
- gonflement du visage.

La fréquence des effets indésirables associés à l'utilisation d'INCIVO est donnée ci-dessous.

Effets indésirables très fréquents (affectant plus d'1 personne sur 10)

- baisse du nombre de globules rouges sanguins (anémie) ;
- nausées, diarrhée, vomissements ;
- gonflement des veines du rectum ou de l'anus (hémorroïdes), douleur au niveau de l'anus ou du rectum ;
- éruption et démangeaisons de la peau.

Effets indésirables fréquents (affectant moins d'1 personne sur 10) :

- infection fongique de la bouche ;
- baisse du nombre de plaquettes, baisse du nombre de lymphocytes (un certain type de globules blancs), baisse de l'activité de la glande thyroïde, augmentation de votre taux d'acide urique dans le sang, baisse de votre taux de potassium dans le sang, augmentation de votre taux de bilirubine dans le sang ;
- trouble du goût ;
- syncope ;
- démangeaisons autour ou près de l'anus, saignement autour ou près de l'anus ou du rectum, petite fissure de la peau à la lisière de l'anus pouvant entraîner des douleurs et/ou un saignement durant la défécation ;
- peau rouge, craquelée, sèche, écaillée (eczéma), éruption cutanée avec peau rouge, craquelée, sèche, écaillée (éruption exfoliative) ;
- gonflement du visage, gonflement des bras et/ou des jambes (œdème) ;
- goût du produit anormal.

Effets indésirables peu fréquents (affectant moins d'1 personne sur 100) :

- augmentation de votre taux de créatinine dans le sang ;
- inflammation douloureuse des articulations, le plus fréquemment au niveau des pieds (goutte) ;
- lésion du fond de l'œil (rétine) ;
- inflammation de l'anus et du rectum ;
- inflammation du pancréas ;
- éruption cutanée sévère, pouvant s'accompagner d'une fièvre, d'une fatigue, d'un gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, d'une augmentation du nombre d'éosinophiles (un certain type de globules blancs), d'effets sur le foie, le rein ou le poumon (une réaction appelée DRESS) ;
- urticaire ;
- déshydratation. Les signes et les symptômes de la déshydratation incluent l'augmentation de la sensation de soif, la sécheresse buccale, la diminution de la fréquence ou du volume des urines, et la coloration foncée des urines. Il est important de s'hydrater correctement lors d'un traitement associant INCIVO.

Effets indésirables rares (affectant moins d'1 personne sur 1 000) :

- éruption cutanée généralisée sévère avec un décollement de la peau, pouvant s'accompagner d'une fièvre, de symptômes pseudo-grippaux, des cloques au niveau de la bouche, des yeux et/ou des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Consultez également les notices du peginterféron alfa et de la ribavirine pour les effets indésirables rapportés avec ces médicaments.

5. Comment conserver INCIVO ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après les lettres EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Les comprimés d'INCIVO doivent être conservés dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Chaque flacon contient un ou deux sachets de dessiccant pour garder les comprimés secs. Ne pas retirer ce dessiccant du flacon. Ne pas avaler le dessiccant.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient INCIVO

Le principe actif est le télaprévir. Chaque comprimé d'INCIVO contient 375 mg de télaprévir.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé

Acétyl succinate d'hypromellose, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, fumarate de stéaryle sodique

Enrobage du comprimé

Alcool polyvinylique, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172)

Qu'est-ce qu'INCIVO et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé. Comprimé jaune de forme oblongue d'une longueur d'environ 20 mm, portant la mention « T375 » sur une face.

INCIVO est disponible sous forme de boîtes contenant un ou 4 flacon(s). Chaque flacon contient un ou deux sachets pour maintenir les comprimés au sec (dessiccant).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdõtsa 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

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 Volletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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: +358 207 531 500

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.