















































































I 162 pazienti arruolati avevano un'età media di 46 anni (range: da 20 a 67 anni); il 78,4% dei pazienti era maschio; il 6,8% aveva un indice di massa corporea  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; il 4,3% era nero; l'1,9% era Asiatico; l'87,0% aveva livelli basali di HCV RNA  $\geq 800,000 \text{ IU/ml}$ ; il 17,3% aveva fibrosi a ponte; il 13,0% aveva cirrosi; il 65,6% aveva il genotipo HCV 1a; il 33,8% aveva il genotipo HCV 1b; il 39,5% (n = 64) era naïve al trattamento per l'HCV, il 17,9% (n = 29) era precedentemente recidivante; l'11,1% (n = 18) era precedentemente partial responder; il 31,5% (n = 51) era precedentemente null responder. La conta mediana delle cellule CD4 al basale (range) era 651 (da 277 a 1.551 cellule/mm<sup>3</sup>).

La tabella 16 mostra le percentuali di risposta nei pazienti naïve al trattamento e nei pazienti precedentemente trattati, divise per sottogruppo (naïve al trattamento, pazienti precedentemente recidivanti e pazienti precedentemente non responder).

<b>Tabella 16: Risultati del trattamento in pazienti adulti con infezione HCV genotipo 1 e co-infezione HIV-1 nello Studio HPC3008.</b>			
<b>Esito del trattamento</b>	<b>Pazienti naïve al trattamento</b> N = 64 % (n/N)	<b>Pazienti che hanno avuto un trattamento<sup>a</sup> suddivisi in sottogruppi</b>	
		<b>Recidivanti</b> N = 29 % (n/N)	<b>Precedentemente Non-responder<sup>a</sup></b> N = 69 % (n/N)
<b>SVR12</b>	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
SVR nei pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)
SVR nei pazienti che non hanno avuto HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
<b>Livelli di SVR in pazienti con e senza cirrosi</b>			
Pazienti senza cirrosi	61,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Pazienti con cirrosi	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
<b>Outcome per pazienti senza SVR12</b>			
Fallimento virologico in corso di trattamento <sup>b</sup>	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Recidiva <sup>c</sup>	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Altro <sup>d</sup>	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

<sup>a</sup> I pazienti precedentemente non responder includono i precedenti partial responder e i precedenti null responders.

<sup>b</sup> Il fallimento virologico in corso di trattamento include i pazienti che andavano incontro alla stopping rule e/o avevano un *breakthrough* virologico.

<sup>c</sup> La recidiva era definita come la presenza di valori di HCV RNA  $\geq 25 \text{ UI/ml}$  durante il periodo di follow-up, dopo che al termine del trattamento si erano avuti valori di HCV RNA  $< 25 \text{ IU/ml}$ , senza che si sia raggiunto l'SVR12.

<sup>d</sup> Altro include pazienti con HCV RNA rilevabile alla fine pianificata del trattamento ma che non hanno avuto *breakthrough* virologico e pazienti con una valutazione di SVR mancante durante il *follow-up* programmato.

#### Pazienti destinatari di trapianti di fegato

Lo studio HPC3006 era uno studio in aperto, di fase 3b, condotto in pazienti infetti da HCV cronica genotipo 1 naïve al trattamento e pre-trattati, che sono stati sottoposti per la prima volta a trapianto di fegato e che erano in un regime stabile con gli immunosoppressori tacrolimus e ciclosporina A. Nessun paziente aveva cirrosi al momento del trapianto di fegato. I pazienti hanno ricevuto INCIVO al dosaggio di 750 mg ogni 8 ore. Tutti i pazienti hanno cominciato con una dose di 600 mg/die di ribavirina e 180 µg/settimana di peginterferone alfa-2a.

Tutti i pazienti hanno ricevuto 12 settimane di trattamento con INCIVO più peginterferone alfa-2a e ribavirina seguito da 36 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina (durata totale del trattamento 48 settimane).

L'obiettivo primario dello studio è stato di valutare l'efficacia antivirale di INCIVO, peginterferone alfa-2a e ribavirina nei pazienti HCV infetti che sono stati sottoposti a trapianto di fegato come misurato dal SVR12.

I 74 pazienti arruolati avevano una età media di 56 anni (range: da 43 a 68 anni); il 91,9% dei pazienti era di sesso maschile; il 24,3% aveva un indice di massa corporea  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; l'1,4% era di etnia afro-americana; il 95,9% aveva livelli al basale di HCV RNA  $\geq 800,000 \text{ IU/ml}$ ; il 10,8% aveva fibrosi a ponte; nessuno aveva cirrosi; il 38,9% aveva il genotipo 1a di HCV; il 58,3% aveva genotipo 1b di HCV; il 2,8% aveva genotipo 1d; il 21,6% aveva il genotipo IL28B CC; il 54,1% aveva il genotipo IL28B CT; il 24,3% aveva il genotipo IL28B TT; il 28,4% (n = 21) era naive al trattamento HCV; il 71,6% (n = 53) era pretrattato [14,9% (n = 11) era precedentemente recidivante; il 40,5% (n = 30) era precedentemente non responder; il 16,2% (n = 12) non può essere classificato]; il tempo medio dal trapianto di fegato è stato di 2,5 anni (range: da 0,6 a 9,5 anni); il 67,6% (n = 50) ha ricevuto tacrolimus; il 32,4% (n = 24) ha ricevuto ciclosporina A.

Tabella 17 mostra i tassi di risposta globale nei pazienti cronici infetti con il genotipo HCV-1 naive al trattamento e pre-trattati che hanno ricevuto un trapianto di fegato e nei sottogruppi (pazienti trattati con tacrolimus o ciclosporina A).

<b>Tabella 17: Esito del trattamento in pazienti infetti con HCV genotipo 1 che hanno ricevuto trapianto di fegato (Studio HPC3006)</b>			
<b>Esito del trattamento</b>	<b>Pazienti che hanno ricevuto tacrolimus N = 50 % (n/N)</b>	<b>Pazienti che hanno ricevuto ciclosporina A N = 24 % (n/N)</b>	<b>Tutti i pazienti N = 74 % (n/N)</b>
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
<b>Esito per pazienti senza SVR12</b>			
Tutti i pazienti			
Fallimento virologico in trattamento <sup>a</sup>	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Recidiva <sup>b</sup>	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Altro <sup>c</sup>	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

<sup>a</sup> Il fallimento virologico in corso di trattamento è stato definito come l'andare incontro alla stopping rule o al breakthrough virologico. Sono stati presi in considerazione in questa analisi solo le reali stopping rules, vale a dire quelle derivate dai dati a disposizione e di esposizione, al contrario delle stopping rules matematiche basate derivanti dai dati di HCV RNA.

<sup>b</sup> La recidiva era definita come avere HCV RNA plasmatico misurabile al termine pianificato del trattamento dopo un precedente HCV RNA < 25 IU/ml, e non raggiungere l'SVR12. Il denominatore è il numero dei pazienti con HCV RNA < 25 IU/ml al termine pianificato del trattamento o una mancata valutazione dell'RNA HCV al termine pianificato del trattamento e un RNA HCV < 25 IU/ml durante il follow up dal termine pianificato del trattamento in poi.

<sup>c</sup> Altro include pazienti con HCV RNA misurabile al termine reale del loro trattamento ma che non rientrano nelle caratteristiche della definizione di fallimento del trattamento virologico, e pazienti senza valutazione del HCV RNA durante il follow up programmato.

#### Studi clinici esame per la valutazione dell'intervallo del QT

In due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e con controllo attivo, condotti per valutare l'effetto sull'intervallo del QT, la monoterapia con telaprevir a un dosaggio di 750 mg ogni 8 ore non è stata associata ad alcun effetto clinicamente rilevante sull'intervallo del QTcF. In uno di questi studi, è stato valutato un regime di telaprevir di 1.875 mg ogni 8 ore e l'aumento medio massimo aggiustato con placebo nell'intervallo del QTcF era di 8,0 msec (IC al 90%: 5,1-10,9). Le concentrazioni plasmatiche con una dose di telaprevir da 1.875 mg ogni 8 ore usata in questo studio, erano paragonabili a quelle osservate negli studi condotti in pazienti con HCV, che sono

stati trattati con una dose di telaprevir da 750 mg ogni 8 ore, in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi in pazienti pediatrici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con INCIVO in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per epatite C cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di telaprevir sono state valutate in volontari adulti sani e in pazienti con infezione da HCV cronica. Telaprevir può essere somministrato per via orale durante i pasti in compresse da 375 mg, 1.125 mg due volte al giorno (b.i.d.) per 12 settimane, in associazione a peginterferone alfa e a ribavirina. Alternativamente, telaprevir può essere somministrato per via orale durante i pasti, in compresse da 375 mg, 750 mg ogni 8 ore (q8h) per 12 settimane, in associazione a peginterferone alfa e ribavirina. L'esposizione a telaprevir è maggiore durante la co-somministrazione con peginterferone alfa e ribavirina, rispetto a dopo la monosomministrazione del solo telaprevir.

L'esposizione a telaprevir è paragonabile durante la co-somministrazione di peginterferone alfa-2a e di ribavirina, o di peginterferone alfa-2b e ribavirina.

#### Assorbimento

Telaprevir è disponibile oralmente, più probabilmente viene assorbito nell'intestino tenue, senza alcuna evidenza di assorbimento nel colon. Le concentrazioni plasmatiche massime dopo una dose singola di telaprevir vengono generalmente raggiunte dopo 1 – 5 ore. Studi *in vitro* svolti con cellule Caco-2 umane hanno indicato che telaprevir è un substrato della glicoproteina P (P-gp).

L'esposizione di telaprevir era simile indipendentemente dal fatto che la dose totale giornaliera di 2.250 mg fosse stata somministrata come 750 mg ogni 8 ore (q8h) o 1.125 mg due volte al giorno (b.i.d.). Sulla base di modelli farmacocinetici di popolazione dell'esposizione allo stato stazionario di telaprevir, i rapporti della media geometrica dei minimi quadrati (90% IC) di 1.125 mg due volte al giorno (b.i.d.) *versus* 750 mg ogni 8 ore (q8h) erano 1,08 (1,02; 1,13) per  $AUC_{24,ss}$ , 0,878 (0,827; 0,930) per  $C_{trough,ss}$ , e 1,18 (1,12; 1,24) per  $C_{max,ss}$ .

L'esposizione a telaprevir è aumentata del 20%, quando assunto dopo un pasto calorico a elevato contenuto di grassi (56 g di grassi, 928 kcal), rispetto a un'assunzione dopo un pasto standard con una normale quantità di calorie (21 g di grassi, 533 kcal). Se paragonata alla somministrazione dopo un pasto standard con un normale contenuto di calorie, l'esposizione (AUC) si è ridotta del 73% quando telaprevir è stato assunto a stomaco vuoto, del 26% dopo un pasto a basso contenuto calorico e ad alto contenuto proteico (9 g di grassi, 260 kcal) e del 39% dopo un pasto con un basso contenuto calorico e di grassi (3,6 g di grassi, 249 kcal). Pertanto, telaprevir deve essere assunto durante i pasti.

#### Distribuzione

Telaprevir ha un'affinità per le proteine plasmatiche di circa il 59%-76%. Telaprevir si lega principalmente all'alfa 1 glicoproteina acida e all'albumina.

Dopo la somministrazione orale, il volume di distribuzione apparente ( $V_d$ ) era stimato 252 l, con una variabilità interindividuale di 72,2%.

#### Biotrasformazione

Telaprevir è ampiamente metabolizzato a livello epatico, implicando idrolisi, ossidazione e riduzione. Sono stati individuati metaboliti multipli nelle feci, nel plasma e nelle urine. Dopo una somministrazione orale ripetuta, sono stati riscontrati i seguenti metaboliti predominanti di telaprevir: R-diastereomero di telaprevir (30 volte meno attivo), acido pirazinoico e un metabolita sottoposto alla riduzione sul legame  $\alpha$ -chetoammidico di telaprevir (non attivo).

Il CYP3A4 è in parte responsabile del metabolismo di telaprevir. Anche altri enzimi sono coinvolti nel metabolismo come gli aldo-chetoreduktasi e altri enzimi proteolitici. Gli studi che utilizzavano supersomi CYP ricombinanti umani, hanno dimostrato che telaprevir era un inibitore del CYP3A4 ed è stata osservata un'inibizione del CYP3A4 tempo- e concentrazione-dipendente da parte di telaprevir nei microsomi epatici umani. *In vitro* non è stata osservata alcuna inibizione rilevante degli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 da parte di telaprevir. *In vitro* non è stata osservata una induzione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C e CYP3A rilevante, da parte di telaprevir. Sulla base dei risultati degli studi clinici di interazione farmaco-farmaco (ad es. escitalopram, zolpidem, etinilestradiolo), non può essere esclusa l'induzione di enzimi metabolici da parte di telaprevir.

Gli studi *in vitro* dimostrano che telaprevir non è un inibitore di UGT1A9 o UGT2B7. Gli studi *in vitro* con UGT1A3 ricombinante suggeriscono che telaprevir può inibire questo enzima. La rilevanza clinica è incerta poiché la somministrazione di telaprevir con una singola dose di buprenorfina, un substrato parziale di UGT1A3, in soggetti sani non ha portato ad un'aumentata esposizione di buprenorfina. Non è stata osservata *in vitro* una rilevante inibizione dell'alcol deidrogenasi da parte di telaprevir. Tuttavia, non sono state testate concentrazioni sufficientemente alte da escludere l'inibizione intestinale.

È stata osservata *in vitro* negli epatociti umani soppressione da parte di telaprevir e VRT-127394 degli enzimi CYP regolati via recettori nucleari CAR, PXR e Ah. Gli studi clinici di interazione farmaco-farmaco con i substrati di CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 e UGT1A1, UGT2B7 e UGT1A3 non indicano un impatto clinicamente rilevante della soppressione osservata *in vitro*. Per altri enzimi e trasportatori (ad es. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, CATP) regolati dagli stessi recettori nucleari, non è noto il potenziale impatto clinico.

#### Trasportatori

Studi *in vitro* hanno dimostrato che telaprevir è un inibitore di OATP1B1 e OATP2B1.

Non è stata osservata *in vitro* una inibizione rilevante del trasportatore per i cationi organici (OCT) OCT2 da parte di telaprevir.

Telaprevir è un debole inibitore *in vitro* dei trasportatori MATE (*transporters multidrug and toxin extrusion*) MATE1 e MATE2-K con una IC<sub>50</sub> di 28,3 µM e 32,5 µM, rispettivamente. Al momento non sono note le implicazioni cliniche di questi dati.

#### Eliminazione

Dopo la somministrazione in soggetti sani di una dose orale singola di telaprevir da 750 mg marcato con isotopo radioattivo <sup>14</sup>C, il 90% della radioattività totale è stata riscontrata nelle feci, nell'urina e nell'aria espirata nelle 96 ore dopo la somministrazione della dose. Il recupero medio della dose radioattiva somministrata è stato di circa l'82% nelle feci, il 9% nell'aria esalata e l'1% nell'urina. L'apporto di telaprevir immodificato e marcato con isotopo radioattivo <sup>14</sup>C e di VRT-127394 rispetto alla radioattività totale recuperata nelle feci, era rispettivamente del 31,8% e del 18,7%.

Dopo la somministrazione orale, la clearance totale apparente (Cl/F) è stata stimata in 32,4 l/h, con una variabilità inter-individuale del 27,2%. L'emivita di eliminazione media dopo la somministrazione orale di una singola dose di telaprevir da 750 mg oscilla solitamente fra circa 4,0 e 4,7 ore. Allo steady-state, l'effettiva emivita è di circa 9-11 ore.

#### Linearità/non linearità

L'esposizione (AUC) a telaprevir è lievemente aumentata più che proporzionalmente dalla dose successiva alla somministrazione della dose singola da 375 fino a 1.875 mg con il cibo, forse a causa della saturazione delle vie metaboliche o dei trasportatori di efflusso.

In uno studio a dosi multiple, l'aumento del dosaggio da 750 mg ogni 8 ore a 1.875 mg ogni 8 ore ha comportato in un incremento inferiore alla proporzionalità (vale a dire, circa il 40%) dell'esposizione a telaprevir.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono al momento disponibili dati nella popolazione pediatrica.

#### *Insufficienza renale*

Il profilo farmacocinetico di telaprevir è stato valutato dopo la somministrazione di una dose singola da 750 mg nei soggetti HCV-negativi con grave insufficienza renale ( $CrCl < 30$  ml/min). La  $C_{max}$  e l'AUC medie di telaprevir erano superiori rispettivamente del 10% e del 21%, rispetto ai soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

#### *Insufficienza epatica*

Telaprevir viene metabolizzato principalmente a livello epatico. L'esposizione a telaprevir allo steady state era del 15% inferiore nei pazienti con insufficienza epatica lieve (Classe A di Child-Pugh, punteggio 5-6), rispetto ai pazienti sani. L'esposizione a telaprevir allo steady state era del 46% inferiore nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Classe B di Child-Pugh, punteggio 7-9), rispetto ai soggetti sani. Non è noto l'effetto sulle concentrazioni di telaprevir non legato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Sesso*

L'effetto del sesso dei pazienti sulla farmacocinetica di telaprevir è stato valutato utilizzando il profilo farmacocinetico della popolazione, relativo ai dati provenienti dagli studi di Fase 2 e 3 su INCIVO. Non è stato identificato un effetto rilevante in base al sesso.

#### *Razza*

L'analisi farmacocinetica di popolazione di INCIVO nei pazienti infetti dal virus dell'HCV ha indicato che l'esposizione a telaprevir era simile nei Neri/AfroAmericani e nei Caucasici.

#### *Anziani*

I dati farmacocinetici disponibili sull'uso di INCIVO in pazienti affetti da HCV di età  $\geq 65$  anni sono limitati e non si dispone di dati in soggetti di età  $> 70$  anni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### *Tossicologia e/o farmacologia animale*

Nei ratti e nei cani, telaprevir è stato associato a una riduzione reversibile dei parametri eritrocitari, accompagnata da una risposta rigenerativa. Nella maggior parte degli studi, sia nei ratti che nei cani, sono stati osservati aumenti di AST / ALT, dei quali l'aumento di ALT nei ratti non si è normalizzato dopo la guarigione. I risultati degli esami istopatologici negli studi sui ratti e sui cani erano simili, non tutti si sono completamente risolti dopo la guarigione. Nei ratti (ma non nei cani), telaprevir ha causato variazioni degenerative reversibili nei test, senza incidere sulla fertilità. In generale, i livelli di esposizione erano bassi negli studi di farmacologia animale e di tossicologia rispetto a quelli umani.

#### *Carcinogenesi e mutagenesi*

Telaprevir non è stato studiato per il suo potenziale cancerogeno. Né telaprevir né il suo principale metabolita hanno danneggiato il DNA quando testati nella serie standard di saggi di mutagenesi, in presenza e assenza di attivazione metabolica.

#### *Disturbi della fertilità*

Telaprevir non ha avuto effetti sulla fertilità né sulla fecondità, quando valutato nei ratti.

#### *Sviluppo embrio-fetale*

Telaprevir attraversa rapidamente la placenta sia nel ratto sia nel topo, determinando esposizione materno-fetale del 19 - 50%. Telaprevir non ha dimostrato alcun potenziale teratogeno nel ratto e nel



topo. In uno studio di fertilità e di sviluppo embrionale iniziale nei ratti, è stato osservato un aumento di embrioni non vitali. Il dosaggio animale non ha provocato alcun margine di esposizione rispetto all'esposizione umana.

#### Escrezione nel latte

Quando somministrato in ratti che allattavano, i livelli di telaprevir e dei suoi maggiori metaboliti sono risultati più elevati nel latte rispetto a quelli osservati nel plasma. Ratti neonati esposti a telaprevir nell'utero hanno mostrato un normale peso alla nascita. Tuttavia, quando allattati da femmine trattate con telaprevir, il peso corporeo dei cuccioli di ratto era inferiore al normale (probabilmente a causa dell'avversione al gusto). Dopo lo svezzamento l'aumento di peso corporeo dei cuccioli di ratto è tornato nella norma.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

ipromellosa acetato succinato  
calcio idrogeno fosfato (anidro)  
cellulosa microcristallina  
silice colloidale anidra  
sodio laurilsolfato  
sodio croscarmellosso  
sodio stearilfumarato

#### *Film di rivestimento della compressa*

alcol polivinilico  
macrogol  
talco  
titanio diossido (E171)  
ossido di ferro giallo (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Non togliere il disidratante.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 42 compresse rivestite con film e dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e pellicola sigillata a induzione. È aggiunto un disidratante (un sacchetto o due sacchetti).

INCIVO è disponibile in confezioni contenenti 1 flacone (per un totale di 42 compresse rivestite con film) o 4 flaconi (per un totale di 168 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/720/001 confezione da 4 flaconi  
EU/1/11/720/002 confezione da 1 flacone

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 Settembre 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenza europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

### • Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda il formato e il contenuto della confezione del materiale educativo rivolto agli operatori sanitari con l'Autorità Nazionale Competente prima del lancio nello Stato membro.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che tutti i medici potenzialmente in grado di prescrivere o utilizzare INCIVO siano dotati di materiale educativo contenente quanto segue:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Il Foglio Illustrativo
- Il Foglio Informativo per il Medico

Il Foglio Informativo per il Medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Dati di sicurezza dagli studi di Fase 2 e 3 sull'eruzione cutanea e sulle gravi reazioni avverse di tipo cutaneo
- Incidenza di eruzione cutanea e gravi reazioni avverse di tipo cutaneo
- Classificazione e gestione dell'eruzione cutanea e delle reazioni cutanee gravi, in particolar modo per quanto riguarda i criteri per continuare o interrompere telaprevir e gli altri componenti del trattamento
- Immagini dell'eruzione cutanea a seconda della gravità

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE ESTERNO (confezione da 1 flacone)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio.  
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

42 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Inghiottire le compresse intere.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/720/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN ETICHETTA**

incivo 375 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA FLACONE (confezione da 1 flacone)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

42 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Inghiottire le compresse intere.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non rimuovere il dessiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/720/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI GENERALI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE ESTERNO (confezione da 4 flaconi)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio.  
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

168 compresse rivestite con film (4 flaconcini contengono 42 compresse ciascuno).  
I flaconcini non sono distribuibili separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima de l'uso.  
Uso orale.  
Inghiottire le compresse intere

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/720/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

incivo 375 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA FLACONE (confezione da 4 flaconi)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

42 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Inghiottire le compresse intere.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non rimuovere il dessiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/720/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI GENERALI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### INCIVO 375 mg compresse rivestite con film telaprevir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è INCIVO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere INCIVO
3. Come prendere INCIVO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INCIVO
6. Contenuto delle confezioni e altre informazioni

#### **1. Che cos'è INCIVO e a cosa serve**

INCIVO agisce contro il virus che causa l'infezione dell'epatite C ed è usato nel trattamento dell'infezione dell'epatite C cronica in pazienti adulti (18-65 anni di età) in associazione con peginterferone alfa e ribavirina. INCIVO contiene una sostanza chiamata telaprevir e appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "inibitori della proteasi NS3-4A". Gli inibitori della proteasi NS3-4A riducono la quantità di virus dell'epatite C nel suo corpo. INCIVO non deve essere assunto da solo e deve essere assunto in associazione con peginterferone alfa e ribavirina per essere sicuri che il trattamento funzioni. INCIVO può essere usato per i pazienti con infezione da epatite C cronica che non sono mai stati trattati in precedenza o in pazienti con infezione da epatite C cronica che sono stati trattati precedentemente con un regime a base di interferone.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere INCIVO**

##### **Non prenda INCIVO:**

- se è allergico a telaprevir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Vedere il foglio illustrativo di peginterferone alfa e ribavirina per la lista delle rispettive controindicazioni (ad esempio le precauzioni per uomini e donne sulla gravidanza) dato che INCIVO deve essere usato in associazione con peginterferone alfa e ribavirina. Consulti il medico se non è sicuro/a su eventuali controindicazioni menzionate nei fogli illustrativi.

**Non usi INCIVO in associazione a uno qualsiasi dei seguenti medicinali** che potrebbero aumentare il rischio di gravi effetti collaterali, e/o influenzare l'effetto di INCIVO o degli altri medicinali:

<b>Medicinale (nome del principio attivo)</b>	<b>Utilizzo del medicinale</b>
alfuzosina	per trattare i sintomi dell'ingrossamento della prostata (antagonisti dell'adrenorecettore-alfa-1)
amiodarone, bepridil, chinidina, altri antiaritmici di Classe Ia o III	per trattare alcuni disturbi cardiaci come il battito cardiaco irregolare (antiaritmici)
astemizolo, terfenadina	per trattare i sintomi dell'allergia (antiistaminici)
rifampicina	per trattare alcune infezioni come la tubercolosi (antimicobatteri)
diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina	per trattare emicrania e mal di testa (derivati dell'ergot)
cisapride	per trattare alcuni disturbi dello stomaco e dell'intestino (medicinali per la motilità intestinale)
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	per alleviare l'ansia (prodotto erboristico)
atorvastatina, lovastatina, simvastatina	per ridurre i livelli di colesterolo (inibitori dell'HMG-CoA reduttasi)
pimozide	per trattare condizioni psichiatriche (neurolettici)
sildenafil, tadalafil	quando si utilizzano per il trattamento di un disturbo del cuore e del polmone chiamato ipertensione arteriosa polmonare. Ci sono altri usi per sildenafil e tadalafil. Vedere paragrafo "Altri medicinali e INCIVO"
quetiapina	per trattare la schizofrenia, il disturbo bipolare e il disturbo depressivo maggiore
midazolam (assunto per bocca), triazolam (assunto per bocca)	per aiutarla a dormire e/o alleviare l'ansia (sedativi/ipnotici)
carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	per trattare le crisi epilettiche (anticonvulsivanti)

Se sta assumendo uno di questi medicinali, consulti il medico su come passare a un altro medicinale.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere INCIVO.

INCIVO deve essere assunto in associazione con peginterferone alfa e ribavirina. È quindi veramente importante che lei legga il foglio illustrativo anche di questi medicinali. Se ha domande in merito ai medicinali che assume, si rivolga al medico o il farmacista.

Si assicuri di controllare i punti che seguono e informi il medico che cura la sua epatite C (virus HCV) se una delle condizioni citate in precedenza possono riguardarla.

- **Eruzione cutanea**  
I pazienti che assumono INCIVO possono sviluppare un'eruzione cutanea. È possibile che ci sia un forte prurito con l'eruzione cutanea. Di solito l'eruzione cutanea è lieve o moderata, ma può essere, o può diventare, grave e/o pericolosa per la vita. **Deve contattare immediatamente il medico** se sviluppa un'eruzione o se questa presenta un peggioramento. Il trattamento con INCIVO non deve essere ripreso se è stato interrotto dal suo medico. **È necessario che legga attentamente le informazioni relative all'Eruzione Cutanea al paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati.**
- **Anemia (diminuzione dei globuli rossi)**  
Informi il medico se manifesta stanchezza, debolezza, respiro corto, leggero senso di stordimento, e/o sensazione di battito accelerato. Questi possono essere sintomi di anemia.
- **Problemi cardiaci**  
Informi il medico se ha un'insufficienza cardiaca, battito cardiaco irregolare, battito cardiaco lento, anomalia nel tracciato cardiaco (ECG) chiamata "sindrome del QT lungo", o una storia familiare di una condizione chiamata "sindrome congenita del QT".  
Il suo medico può chiedere un ulteriore monitoraggio durante il trattamento con INCIVO.
- **Problemi al fegato**  
Informi il medico se ha avuto problemi al fegato come una insufficienza epatica. I segni possono essere ingiallimento della pelle o degli occhi (itterizia), gonfiore dell'addome (ascite) o delle gambe dovuto a ritenzione idrica, ed emorragia da vene dilatate (varici) dell'esofago. Il medico può valutare la gravità della sua malattia al fegato, prima di decidere se può assumere INCIVO.
- **Infezioni**  
Informi il medico se ha un'infezione da virus dell'epatite B così che il medico possa decidere se INCIVO è adatto a lei.
- **Trapianto d'organo**  
Informi il medico se ha avuto o deve subire un trapianto di fegato o di un altro organo dal momento che INCIVO potrebbe non andare bene per lei in questa situazione.

#### Esami del sangue

Il medico le prescriverà esami del sangue prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento:

- per vedere quanto virus è presente nel suo sangue e determinare se lei ha il tipo di virus (genotipo 1) che può essere trattato con INCIVO. Le decisioni relative al suo trattamento devono essere prese tenendo in considerazione i risultati di questi test. Il medico monitorerà la sua risposta precoce al trattamento e quanto virus è presente nel sangue. Se il trattamento non funzionerà, il medico può interrompere i suoi medicinali. Se il medico interrompe INCIVO, il trattamento non può essere ripreso.
- per valutare se lei ha l'anemia (diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue).
- per valutare eventuali variazioni di alcuni parametri chimici e del sangue. Questi si possono osservare dai risultati delle analisi del sangue. Il medico le spiegherà questi risultati. Alcuni esempi sono: valori del conteggio dei globuli rossi, valori degli ormoni della tiroide (una ghiandola nel collo che controlla il suo metabolismo), esami del fegato e renali.

INCIVO è stato usato solo in un numero limitato di pazienti con più di 65 anni di età. Se lei appartiene a questo gruppo di età, discuta con il medico sull'uso di INCIVO.

#### Bambini e adolescenti

INCIVO non è destinato all'uso in bambini o adolescenti, perché non ci sono sufficienti studi in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### Altri medicinali e INCIVO

INCIVO può influenzare altri medicinali o, viceversa, altri medicinali possono influenzare INCIVO. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

<b>Medicinale (nome del principio attivo)</b>	<b>Utilizzo del medicinale:</b>
flecainide, propafenone	per trattare certi disturbi cardiaci come battito cardiaco irregolare (antiaritmici)
alfentanil, fentanil	per il trattamento del dolore (analgesico) o usato durante gli interventi chirurgici per indurre il sonno
digossina, lidocaina sistemica	per trattare determinati disturbi cardiaci come il battito cardiaco anomalo (antiaritmici)
claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina	per trattare infezioni (antibatterici)
warfarina, dabigatran	per evitare la formazione di coaguli del sangue (anticoagulanti)
escitalopram, trazodone	per trattare disturbi dell'umore (antidepressivi)
metformina	per trattare il diabete (antidiabetico)
domperidone	per trattare vomito e nausea (antiemetici)
itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo	per trattare infezioni causate da funghi (antifungini)
colchicina	per trattare artrosi infiammatorie (medicinali anti-gotta)
rifabutina	per trattare infezioni (antimicotici)
alprazolam, midazolam somministrato con iniezione	per aiutarla a dormire e/o ad alleviare l'ansia (benzodiazepine)
zolpidem	per aiutarla a dormire e/o ad alleviare l'ansia (sedativi non benzodiazepinici)
almodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil	per ridurre la pressione sanguigna (bloccanti del canale del calcio)
maraviroc	Per trattare infezioni da HIV (antagonista del CCR5)
budesonide, fluticasone inalato/nasale, desametasone, se assunto per bocca o mediante iniezioni	per trattare asma o condizioni infiammatorie o autoimmuni (corticosteroidi)
bosentan	per trattare un disturbo del cuore e del polmone chiamato ipertensione arteriosa polmonare (antagonisti dei recettori per l'endotelina)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	per trattare infezioni da HIV (inibitori della proteasi dell'HIV)
abacavir, efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, zidovudina	per trattare infezioni da HIV (inibitori della trascrittasi inversa)
fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	per abbassare i livelli di colesterolo (inibitori dell'HMG CoA reduttasi)
tutti i tipi di contraccettivi ormonali ("la pillola")	contraccettivi ormonali
medicinali a base di estrogeni	terapia ormonale sostitutiva
ciclosporina, sirolimo, tacrolimo	per abbassarle il sistema immunitario (immunosoppressori), medicinali usati in alcuni disturbi reumatici o per evitare problemi con i trapianti d'organo

salmeterolo	per migliorare la respirazione per l'asma (beta-agonisti per inalazione)
repaglinide	per il trattamento del diabete di tipo II (medicinale che abbassa i livelli di glucosio nel sangue)
metadone	per il trattamento della dipendenza da oppioidi (narcotici)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	per trattare la disfunzione erettile o un disturbo del cuore e del polmone chiamato ipertensione arteriosa polmonare (inibitori della PDE-5)

### **INCIVO con cibi e bevande**

INCIVO deve essere sempre assunto insieme al cibo. Il cibo è importante per ottenere i giusti livelli di INCIVO nel sangue. INCIVO è un medicinale nell'organismo.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è **in gravidanza**, non prenda INCIVO. INCIVO deve essere usato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina. Ribavirina può danneggiare il feto. Pertanto, è assolutamente fondamentale che prenda tutte le precauzioni per non contrarre una gravidanza durante questa terapia.

Se lei o il suo partner di sesso femminile inizia una gravidanza durante il trattamento con INCIVO o nei mesi a seguire, occorre contattare immediatamente il medico (vedere il paragrafo "*Precauzioni in gravidanza per uomini e donne*" sotto).

Se sta **allattando**, deve smettere di farlo prima di iniziare ad assumere INCIVO. Non è noto se telaprevir, il principio attivo di INCIVO, sia rilevato nel latte materno umano.

Consulti il medico o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### Precauzioni in gravidanza per uomini e donne

Poiché INCIVO deve essere impiegato in associazione a ribavirina e ribavirina può essere particolarmente dannosa per il feto, i pazienti di sesso femminile e maschile devono prendere **speciali precauzioni** per evitare una gravidanza. Qualsiasi misura contraccettiva può fallire, pertanto, lei e il suo/la sua partner dovete utilizzare almeno due misure contraccettive efficaci **durante e dopo il trattamento con INCIVO**. Alla fine del trattamento con INCIVO, vedere il foglio illustrativo di ribavirina in relazione ai requisiti di contraccezione continua.

### Pazienti di sesso femminile in età fertile e i loro partner maschili

Un contraccettivo ormonale ("la pillola") non è affidabile durante il trattamento con INCIVO. Pertanto, lei e il suo partner dovete utilizzare due metodi contraccettivi di barriera durante il periodo in cui lei assume INCIVO e per i 2 mesi successivi all'interruzione di INCIVO.

Per ulteriori informazioni legga il foglio illustrativo di peginterferone e ribavirina.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni pazienti possono avere svenimenti o problemi di visione durante il trattamento con INCIVO. Non deve guidare veicoli o usare macchinari se ha sensazione di debolezza o problemi alla vista mentre assume INCIVO.

Vedere anche i fogli illustrativi di peginterferone alfa e di ribavirina.

### **INCIVO contiene sodio**

Questo medicinale contiene 2,3 mg di sodio per compressa, che deve essere preso in considerazione per i pazienti che seguono una dieta povera di sodio. Informi il medico se deve controllare il consumo di sale e seguire una dieta a basso contenuto di sodio.

### 3. Come prendere INCIVO

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

#### Istruzioni per un uso corretto

Il medico deciderà per lei la dose appropriata.

La dose raccomandata è:

- **3 compresse di INCIVO due volte al giorno (mattina e sera) con il cibo.** La dose totale è di 6 compresse al giorno,
- **o**
- **2 compresse di INCIVO ogni 8 ore con il cibo.** La dose totale è di 6 compresse al giorno.

Se ha contemporaneamente un'infezione da virus dell'epatite C e da virus dell'immunodeficienza umana e sta prendendo efavirenz, la dose raccomandata è di 3 compresse di INCIVO ogni 8 ore assunte con il cibo.

Deve assumere sempre INCIVO con il cibo e questo è importante per mantenere i giusti livelli di medicinale nel sangue. Non deve ridurre la dose di INCIVO. Ingerisca le compresse intere. Non mastichi, rompa o sciolga le compresse prima di ingerirle. Consulti il suo medico se ha problemi a ingoiare le compresse intere.

Dal momento che il trattamento con INCIVO deve sempre essere utilizzato con peginterferone alfa e ribavirina, verifichi sul foglio illustrativo le istruzioni di dosaggio di questi medicinali. Se ha bisogno di aiuto, si rivolga al medico o al farmacista.

Prenda INCIVO con peginterferone alfa e ribavirina per 12 settimane. La durata totale del trattamento di peginterferone alfa e ribavirina varia da 24 a 48 settimane a seconda della risposta al trattamento e se lei è mai stato trattato in precedenza. Il medico misurerà i livelli ematici del virus alle settimane 4 e 12 per determinare la durata del suo trattamento. La durata totale del trattamento raccomandata per i pazienti che hanno ricevuto un trapianto di fegato è di 48 settimane.

Verifichi con il dottore e segua le raccomandazioni sulla durata del trattamento.

Se il medico interrompe INCIVO a causa degli effetti indesiderati o a causa dell'inefficacia del trattamento, INCIVO non deve essere ripreso.

#### Rimuovere il tappo a prova di bambino.



Il flacone di plastica è dotato di un tappo a prova di bambino da aprire nel seguente modo:

- Premere verso il basso il tappo a vite e ruotarlo contemporaneamente in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

#### Se prende più INCIVO di quanto deve

Consulti immediatamente il medico o il farmacista per ricevere un consiglio.

In caso di sovradosaggio si può verificare nausea, mal di testa, diarrea, diminuzione dell'appetito, alterazioni del gusto e vomito.

#### Se dimentica di prendere INCIVO

Se prende INCIVO due volte al giorno (mattina e sera)

Se si ricorda di aver dimenticato una dose **entro 6 ore**, prenda subito tre compresse. Assuma sempre le compresse con il cibo. Se se ne accorge **dopo 6 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come sempre. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se prende INCIVO ogni 8 ore

Se si ricorda di aver dimenticato una dose **entro 4 ore**, prenda subito due compresse. Assuma sempre le compresse con il cibo. Se se ne accorge **dopo 4 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come sempre. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

#### **Se smette di usare INCIVO**

A meno che non sia il medico a dirle di interrompere, continui a prendere INCIVO al fine di garantire che il medicinale possa agire contro il virus. INCIVO non deve essere ripreso se viene interrotto dal medico.

Per qualsiasi domanda sull'uso del medicinale, consulti il medico o il farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non si manifestino in tutte le persone.

##### **Eruzione cutanea**

I pazienti che assumono INCIVO frequentemente riportano una eruzione cutanea che provoca prurito. Solitamente si tratta di una eruzione cutanea lieve o moderata, ma l'eruzione può essere o può diventare grave e/o pericolosa per la vita. Raramente i pazienti possono avere altri sintomi con l'eruzione cutanea, il che può essere segno di una grave reazione cutanea.

**Contatti immediatamente il medico se si presenta una eruzione cutanea.**

##### **Contatti immediatamente il medico anche:**

- se l'eruzione cutanea peggiora, O
- se sviluppa altri sintomi con l'eruzione come:
  - febbre
  - stanchezza
  - gonfiore del viso
  - gonfiore dei linfonodi, O
- se ha una eruzione cutanea diffusa con desquamazione della cute che può essere accompagnata da febbre, sintomi di tipo influenzale, vesciche dolorose sulla pelle, e vesciche in bocca, occhi, e/o genitali.

Il medico verificherà la sua eruzione cutanea per stabilire come gestirla. Il medico può decidere di interrompere il suo trattamento. INCIVO non deve essere ripreso se è stata interrotto dal medico.

##### **Contatti immediatamente il medico anche se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti sintomi:**

- stanchezza, debolezza, difficoltà a respirare, sensazione di testa vuota, e/o sensazione di battito cardiaco accelerato. Questi possono essere sintomi di anemia (diminuzione di globuli rossi);
- svenimento;
- dolorosa infiammazione delle articolazioni più comunemente nei piedi (gotta);
- problemi alla vista;
- sanguinamento dall'ano;
- gonfiore del viso.

Il tasso di frequenza degli effetti indesiderati associato con INCIVO è riportato sotto.

Effetti indesiderati molto comuni (interessano più di 1 paziente su 10)

- numero basso di globuli rossi (anemia);
- nausea, diarrea, vomito;
- dilatazione delle vene del retto o dell'ano (emorroidi), dolore a carico di ano o retto, prurito attorno e vicino all'ano;
- eruzione cutanea e prurito della pelle.

Effetti indesiderati comuni (interessano meno di 1 paziente su 10):

- infezione fungina nella bocca;
- conta piastrinica bassa, riduzione dei linfociti (un tipo di globuli bianchi), diminuzione dell'attività della ghiandola tiroide, aumento di acido urico nel sangue, diminuzione del potassio nel sangue, aumento della bilirubina nel sangue;
- alterazione del gusto;
- svenimento;
- prurito attorno e vicino all'ano, sanguinamento attorno o vicino ad ano o retto, piccola lacerazione della cute attorno all'ano che può causare dolore e/o sanguinamento durante i movimenti intestinali;
- pelle rossa, screpolata, secca, squamosa (eczema), eruzione cutanea con pelle rossa, screpolata, secca, squamosa (eruzione esfoliativa);
- gonfiore di braccia e/o gambe (edema);
- percezione anormale del gusto.

Effetti indesiderati non comuni (interessano meno di 1 paziente su 100):

- riduzione del livello di potassio nel sangue, aumento della creatinina nel sangue;
- infiammazione dolorosa delle articolazioni, più comunemente nei piedi (gotta);
- danno nella parte posteriore dell'occhio (retina)
- infiammazione di ano e retto;
- infiammazione del pancreas;
- grave eruzione cutanea, che può essere accompagnata da febbre, affaticamento, gonfiore del viso o delle ghiandole linfatiche, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi), effetti a carico di fegato, rene o polmone (una reazione chiamata DRESS),
- orticaria;
- disidratazione. Segni e sintomi della disidratazione includono sete aumentata, bocca secca, frequenza o volume di urina diminuiti e urine di colore scuro. È importante rimanere idratati con liquidi durante il trattamento in associazione con INCIVO.

Effetti indesiderati rari (interessano meno di 1 paziente su 1.000):

- eruzione cutanea grave diffusa con pelle squamata che può essere accompagnata da febbre, sintomi parainfluenzali, vesciche in bocca, occhi, e/o genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'informiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Vedere anche i fogli illustrativi di peginterferone alfa e ribavirina per gli effetti indesiderati riportati per questi prodotti.

### **5. Come conservare INCIVO**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Le compresse di INCIVO devono essere conservate nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Ogni flacone contiene un sacchetto o due sacchetti di disidratante per mantenere le compresse asciutte. Non rimuovere questo disidratante dal flacone. Non ingerire il disidratante.



Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista su come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene INCIVO

Il principio attivo è telaprevir. Ogni compressa di INCIVO contiene 375 mg di telaprevir.

Gli eccipienti sono:

#### *Nucleo della compressa*

ipromellosa acetato succinato, calcio idrogeno fosfato (anidro), cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, sodio laurilsolfato, croscarmellosa sodica, sodio stearilfumarato

#### *Film di rivestimento della compressa*

alcol polivinilico, macrogol, talco, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).

### Descrizione dell'aspetto di INCIVO e contenuto della confezione

Compressa rivestita con film. Compresse gialle di forma allungata, con una lunghezza di circa 20 mm, contrassegnate su un lato con "T375"

INCIVO è disponibile in confezioni contenenti un flacone o 4 flaconi per cartone. Ogni flacone contiene un sacchetto o due sacchetti per mantenere le compresse asciutte (disidratate).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatta il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ул.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

#### **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

**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  
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 91005  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 05

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κόπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd  
50-100 Holme's Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.