

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 375 mg de telaprevir.

Excipiente: 2,3 mg de sodio por comprimido recubierto con película.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos ovalados de color amarillo de aproximadamente 20 mm de longitud, marcados con "T375" en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

INCIVO, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis):

- que no han recibido ningún tratamiento previo (*naïve*);
- que han recibido tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina, incluidos pacientes recaedores, respondedores parciales o con respuesta nula (ver secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con INCIVO debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

#### Posología

Se debe administrar 1.125 mg de INCIVO (tres comprimidos de 375 mg recubiertos con película) por vía oral dos veces al día (b.i.d.) con alimentos. Alternativamente, se puede administrar la dosis de 750 mg (dos comprimidos de 375 mg) por vía oral cada 8 horas (c8h) con alimentos. La dosis diaria total es de 6 comprimidos (2.250 mg). La toma de INCIVO sin alimentos o sin respetar el intervalo entre dosis puede hacer que disminuyan las concentraciones plasmáticas de telaprevir, con la consiguiente reducción de su efecto terapéutico.

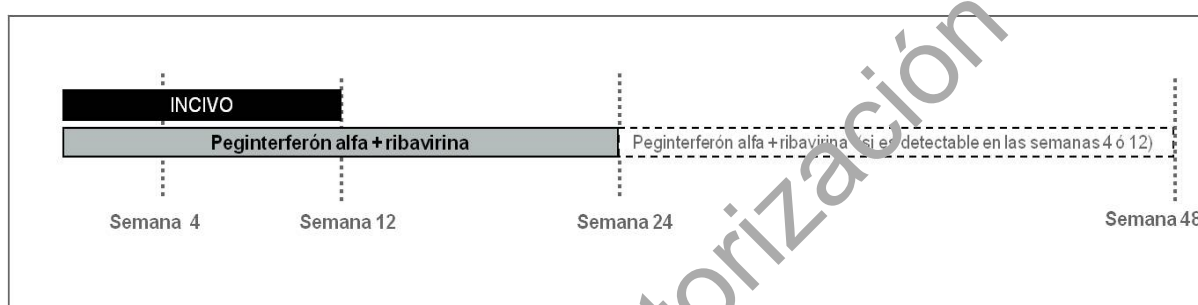
INCIVO se debe administrar en combinación con peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina. Por favor, consulte las secciones 4.4 y 5.1 relativas a la selección de peginterferón alfa-2a o -2b. Se debe consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina donde se pueden encontrar instrucciones específicas sobre la posología y forma de administración de estos medicamentos.

*Duración del tratamiento - Adultos previamente no tratados y pacientes recaedores tras tratamiento previo*

El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas (ver figura 1).

- Los pacientes con ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 24 semanas.
- Los pacientes con ARN-VHC detectable en las semanas 4 ó 12 deben recibir otras 36 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas.
- En todos los pacientes con cirrosis, con independencia de que el ARN-VHC sea o no indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 ó 12, se recomiendan 36 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (ver sección 5.1).

**Figura 1: Duración del tratamiento en pacientes previamente no tratados y en pacientes recaedores tras tratamiento previo**

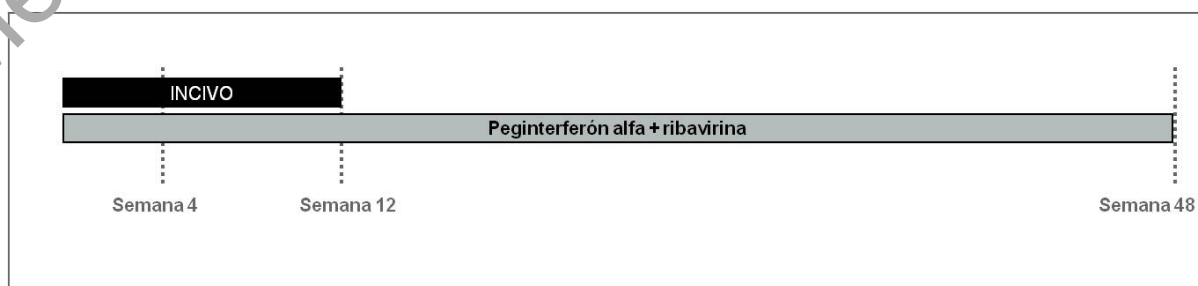


Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento. En estudios de fase 3, se realizó un ensayo sensible de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real utilizando un límite de cuantificación de 25 UI/ml y un límite de detección de 10-15 UI/ml para determinar si los niveles de ARN-VHC eran indetectables (diana no detectada) (ver sección 5.1). Los niveles detectables de ARN-VHC por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo no se deben utilizar como un sustituto de “indetectable” (diana no detectada), a la hora de tomar decisiones sobre la duración del tratamiento, dado que esto puede conducir a una duración insuficiente del tratamiento y a altas tasas de recaídas. Ver en la tabla 1 las recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina.

*Duración del tratamiento - Adultos previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo*

El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas, seguido de un tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina (sin INCIVO) hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (ver figura 2).

**Figura 2: Duración del tratamiento en pacientes previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo**



Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12. Ver en la tabla 1 las recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina.

#### Todos los pacientes

Es muy poco probable que los pacientes con respuesta viral insuficiente consigan una respuesta viral sostenida (RVS), por lo que se recomienda interrumpir todo el tratamiento (INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina) si el ARN-VHC es  $> 1.000$  UI/ml en la semana 4 o en la semana 12 (ver tabla 1).

| <b>Tabla 1: Recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina</b> |                                                                                        |                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medicamentos</b>                                                                                              | <b>ARN-VHC <math>&gt; 1.000</math> UI/ml en la semana 4 de tratamiento<sup>a</sup></b> | <b>ARN-VHC <math>&gt; 1.000</math> UI/ml en la semana 12 de tratamiento<sup>a</sup></b> |
| <b>INCIVO</b>                                                                                                    | Interrupción definitiva                                                                | Tratamiento con INCIVO completado                                                       |
| <b>Peginterferón alfa y Ribavirina</b>                                                                           | Interrupción definitiva                                                                |                                                                                         |

<sup>a</sup> tratamiento con INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina. Estas recomendaciones podrían no funcionar de manera similar, cuando se ha utilizado una estrategia de inicio diferido con telaprevir, esto es, una fase de tratamiento inicial con peginterferón alfa y ribavirina antes de iniciar el tratamiento con INCIVO (ver sección 4.1).

En estudios de fase 3, ninguno de los pacientes con ARN-VHC  $> 1.000$  UI/ml en la semana 4 o en la semana 12 alcanzaron una RVS con el tratamiento continuado de peginterferón alfa y ribavirina. En los estudios de fase 3 en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo, 4/16 (25%) de los pacientes con niveles de ARN-VHC entre 100 UI/ml y 1.000 UI/ml a la semana 4 alcanzaron una RVS. Entre los pacientes con ARN-VHC entre 100 UI/ml y 1.000 UI/ml a la semana 12, 2/8 (25%) alcanzaron una RVS.

En pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo, se debe considerar la posibilidad de realizar una medición adicional de ARN-VHC entre las semanas 4 y 12. Si la concentración de ARN-VHC es  $> 1.000$  UI/ml, se debe interrumpir la administración de INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina.

En los pacientes que reciban un total de 48 semanas de tratamiento, se debe interrumpir la administración de peginterferón alfa y ribavirina si el ARN-VHC es detectable en la semana 24 o la semana 36.

INCIVO se debe tomar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para evitar el fracaso del tratamiento.

Para evitar el fracaso del tratamiento, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de INCIVO.

Si el tratamiento con INCIVO se tiene que interrumpir por reacciones adversas a la medicación o por una respuesta viral insuficiente, no se debe reiniciar más adelante.

Consulte en las respectivas Fichas Técnicas de peginterferón alfa y ribavirina las recomendaciones relativas a la modificación de la dosis, la interrupción temporal o definitiva del tratamiento o su readministración con esos medicamentos (ver sección 4.4).

Cuando se administra dos veces al día (b.i.d.), en caso de que se pierda una dosis de INCIVO sin que hayan transcurrido 6 horas desde el momento en que tocaba tomarla, se indicará a los pacientes que tomen la dosis prescrita de INCIVO lo antes posible con alimentos. En el caso de que hayan transcurrido 6 horas o más, el paciente no debe tomar la dosis omitida, sino la dosis siguiente a la hora habitual.

Cuando se administra cada 8 horas (c8h), en caso de que se pierda una dosis de INCIVO sin que hayan transcurrido 4 horas desde el momento en que tocaba tomarla, se indicará a los pacientes que tomen la dosis prescrita de INCIVO lo antes posible con alimentos. En el caso de que hayan transcurrido 4 horas o más, el paciente no debe tomar la dosis omitida, sino la dosis siguiente a la hora habitual.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No existen datos clínicos sobre el uso de INCIVO en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min) (ver sección 4.4). En pacientes sin infección por VHC e insuficiencia renal grave, no se observó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición a telaprevir (ver sección 5.2). Por consiguiente, no se recomienda ajustar la dosis de INCIVO en pacientes con VHC e insuficiencia renal.

No hay datos disponibles sobre el uso de INCIVO en pacientes en hemodiálisis.

Ver también la Ficha Técnica de ribavirina en lo que respecta a los pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

INCIVO no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C, puntuación  $\geq 7$ ) ni con enfermedad hepática descompensada (ascitis, hemorragia por hipertensión portal, encefalopatía, y/o ictericia de causa distinta a la del Síndrome de Gilbert, ver sección 4.4). No se requiere modificar la dosis de INCIVO en pacientes con hepatitis C e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, puntuación de 5-6).

Consulte también las Fichas Técnicas de peginterferón alfa y ribavirina, ambos contraindicados cuando la puntuación de Child-Pugh es  $\geq 6$ .

#### *Coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1)*

Los pacientes coinfectados con el VHC/VIH-1 se deben tratar del mismo modo que los pacientes infectados únicamente con el VHC. Se deben tener en cuenta cuidadosamente las interacciones entre medicamentos, ver secciones 4.4 y 4.5. Los pacientes en tratamiento con un régimen basado en efavirenz deben recibir 1.125 mg de INCIVO cada 8 horas. Para los resultados obtenidos en los pacientes coinfectados VIH, consulte sección 5.1.

#### *Pacientes con trasplante hepático sin cirrosis*

El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas seguidas de 36 semanas adicionales sólo con peginterferón alfa y ribavirina para una duración total de tratamiento de 48 semanas. No se requiere ajustar la dosis de INCIVO en pacientes con trasplante hepático estable (ver secciones 4.8 y 5.1). Se recomienda utilizar una dosis menor de ribavirina (600 mg/día) al inicio del tratamiento con INCIVO (ver sección 5.1). En el inicio y en la interrupción del tratamiento con INCIVO, las dosis administradas de forma conjunta de tacrólimus o ciclosporina A necesitan ser ajustadas cuidadosamente (ver secciones 4.4 y 4.5, Inmunosupresores).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos clínicos sobre el uso de INCIVO en pacientes  $\geq 65$  años infectados por el VHC son escasos.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de INCIVO en niños  $< 18$  años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Se debe indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros (es decir, sin masticarlos, partirlos o disolverlos).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración concomitante con principios activos que son altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y que, en concentraciones plasmáticas altas, se asocian a acontecimientos graves y/o potencialmente mortales. Estos principios activos son alfuzosina, amiodarona, bepridilo, quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, derivados ergotámicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, simvastatina, atorvastatina, sildenafil o tadalafilo (sólo cuando se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar), quetiapina y midazolam o triazolam por vía oral (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante con cualquier antiarrítmico de Clase Ia o III, salvo lidocaína intravenosa (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de INCIVO con principios activos que sean inductores potentes del CYP3A, como rifampicina, Hipérico (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoína y fenobarbital y que, por tanto, puedan reducir la exposición y la eficacia de INCIVO.

Consulte la lista de contraindicaciones en la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina, puesto que INCIVO se debe usar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Exantema grave

Con el tratamiento combinado con INCIVO se han notificado reacciones cutáneas graves, que potencialmente pueden ser fatales o poner en riesgo la vida del paciente. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) con desenlace mortal (ver sección 4.8). Se han notificado casos mortales en pacientes que presentaron una reacción cutánea progresiva y síntomas sistémicos y que continuaron recibiendo el tratamiento combinado con INCIVO después de haber identificado la reacción cutánea grave.

En estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, se observó la aparición de exantema grave (principalmente eczematoso, pruriginoso y que afectaba a más del 50% de la superficie corporal) en el 4,8% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO, en comparación con el 0,4% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. Los datos disponibles sugieren que peginterferón alfa y quizás también ribavirina, pueden contribuir a la frecuencia y gravedad de la reacción cutánea asociada al tratamiento combinado con INCIVO.

El 5,8% de los pacientes interrumpieron únicamente INCIVO debido a exantema y el 2,6% de los pacientes interrumpieron todo el tratamiento combinado incluido INCIVO, en comparación con ninguno de los que recibieron solamente peginterferón alfa y ribavirina.

En estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, el 0,4% de los pacientes presentaron una sospecha de Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia (**Síndrome DRESS**). En la experiencia clínica con INCIVO, menos del 0,1% de los pacientes presentaron **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)**. Todas estas reacciones se resolvieron al interrumpir el tratamiento.

El síndrome DRESS se presenta como un exantema cutáneo asociado a eosinofilia y uno o más de los signos siguientes: fiebre, linfadenopatía, edema facial y afección de órganos internos (hepática, renal, pulmonar). Puede aparecer en cualquier momento una vez iniciado el tratamiento, aunque en la mayoría de los casos aparece entre seis y diez semanas después del inicio del tratamiento con INCIVO.

Los médicos que prescriban INCIVO se deben asegurar que los pacientes estén debidamente informados del riesgo de exantema grave así como sobre la necesidad de consultar con su médico de inmediato si presentan un nuevo exantema o un empeoramiento del exantema ya existente. Se debe vigilar la progresión de cualquier exantema hasta su resolución. El exantema puede tardar varias semanas en desaparecer. Se deben de usar con precaución otros medicamentos asociados con reacciones cutáneas graves durante la administración de INCIVO en tratamiento combinado para evitar posibles confusiones en cuanto a qué medicamento podría estar contribuyendo a una reacción

cutánea grave. En el caso que aparezca una reacción cutánea grave, se debe valorar la interrupción de aquellos medicamentos en los que sea conocida su asociación con reacciones cutáneas graves.

Para más información sobre el exantema leve o moderado, vea sección 4.8.

En la tabla siguiente se resumen las recomendaciones para el seguimiento de las reacciones cutáneas y la interrupción del tratamiento con INCIVO, ribavirina y peginterferón alfa:

| <b>Extensión y signos de las reacciones cutáneas</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Recomendaciones para el seguimiento de las reacciones cutáneas y la interrupción de INCIVO, Ribavirina y Peginterferón alfa si aparece un exantema grave</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exantema leve: erupción cutánea localizada y/o erupción cutánea con una distribución limitada (incluso en varios sitios aislados del cuerpo)                                                                                                            | Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Exantema moderado: Exantema difuso con afectación de $\leq 50\%$ de la superficie corporal                                                                                                                                                              | <p>Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema. Valorar la consulta con un dermatólogo.</p> <p>Si el exantema moderado progresa, se debe considerar la interrupción permanente de INCIVO. Si el exantema no mejora en los 7 días siguientes a la interrupción de INCIVO, se debe interrumpir la ribavirina. Puede que sea necesario interrumpir ribavirina antes de lo previsto si el exantema empeora a pesar de interrumpir telaprevir. Se puede mantener el peginterferón alfa salvo que su interrupción esté médicamente justificada.</p> <p>En presencia de exantema moderado que progresa a grave (<math>\geq 50\%</math> de la superficie corporal), se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con INCIVO (ver más abajo).</p> |
| Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a las del síndrome de Steven Johnson (SSJ)                                                                    | <p>Interrupción definitiva e inmediata de la administración de INCIVO. Se recomienda consultar con un dermatólogo.</p> <p>Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema.</p> <p>Se puede seguir administrando peginterferón alfa y ribavirina. Si no se observa una mejoría en los 7 días siguientes a la interrupción de INCIVO, se debe considerar la interrupción o suspensión secuencial o simultánea de ribavirina y/o peginterferón alfa. Si está médicamente justificado, puede que sea necesaria la interrupción o suspensión de peginterferón alfa y ribavirina antes de lo previsto.</p>                                                                                                                                               |
| Reacciones cutáneas graves que incluyen exantema con síntomas sistémicos, exantema grave progresivo, sospecha o diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome DRESS, SSJ/NET, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme | Interrupción definitiva e inmediata de INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina. Se debe consultar con un dermatólogo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Si interrumpe el tratamiento debido a una reacción cutánea, no debe reanudar el tratamiento con INCIVO. En la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina se indican las reacciones cutáneas graves asociadas a estos medicamentos.

#### Anemia

En ensayos clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo, la incidencia global y la gravedad de la anemia fueron mayores con el tratamiento combinado con INCIVO que solo con peginterferón alfa y ribavirina. Se observaron valores de hemoglobina  $< 10$  g/dl en el 34% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 14% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. Se observaron valores de hemoglobina  $< 8,5$  g/dl en el 8% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 2% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. Los niveles de hemoglobina descienden en las primeras 4 semanas de tratamiento y alcanzan sus valores más bajos al final del período de administración de INCIVO. Los valores de hemoglobina aumentan gradualmente después de finalizar la administración de INCIVO.

Se debe controlar periódicamente la hemoglobina antes y durante el tratamiento combinado con INCIVO (ver sección 4.4, Pruebas de laboratorio).

La estrategia preferida para el manejo de la anemia que aparece durante el tratamiento es la reducción de la dosis de ribavirina. Consulte en la Ficha Técnica de ribavirina la información relativa a la reducción de la dosis y/o interrupción de ribavirina. Si se retira definitivamente la ribavirina en estos pacientes, se debe suspender también de forma permanente el tratamiento con INCIVO. Si la anemia obliga a interrumpir el tratamiento con INCIVO, esos pacientes podrán seguir recibiendo tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina. El tratamiento con ribavirina se puede reanudar siguiendo las recomendaciones para la modificación de la dosis de este medicamento. No se puede reducir la dosis de INCIVO, ni reanudar su administración después de haberla suspendido.

#### Embarazo y requisitos de anticoncepción

Debido a que INCIVO se tiene que utilizar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, las contraindicaciones y advertencias aplicables a estos dos medicamentos son aplicables al tratamiento combinado.

Se han observado efectos teratogénicos y/o embriocidas relevantes en todas las especies animales expuestas a ribavirina y, por tanto, se deben adoptar precauciones extremas para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas femeninas de los pacientes varones.

Las mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas, así como los pacientes varones y sus parejas femeninas, deben utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con INCIVO y después de haberlo finalizado, tal y como se recomienda en la Ficha Técnica de ribavirina y se describe a continuación.

Los anticonceptivos hormonales se pueden mantener, pero pueden no ser fiables durante la administración de INCIVO y hasta dos meses después de haber finalizado el tratamiento con INCIVO (ver sección 4.5). Durante ese tiempo, las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos no hormonales. Dos meses después de finalizar el tratamiento con INCIVO, los anticonceptivos hormonales volverán a ser adecuados como uno de los dos métodos anticonceptivos eficaces requeridos.

Para más información, ver secciones 4.5 y 4.6.

#### Sistema cardiovascular

Los resultados de un estudio realizado en voluntarios sanos indican un efecto modesto de telaprevir administrado en dosis de 1.875 mg cada 8 horas sobre el intervalo QTcF, con un incremento medio máximo ajustado para el placebo de 8,0 ms ( $IC_{90\%}$ : 5,1-10,9) (ver sección 5.1). La exposición a esta dosis fue equivalente a la exposición en pacientes infectados por el VHC que recibían una dosis de 750 mg de INCIVO cada 8 horas en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La posible importancia clínica de estos resultados es incierta.



INCIVO debe usarse con precaución con los antiarrítmicos de Clase Ic propafenona y flecainida, incluyendo un apropiado seguimiento clínico y de ECG.

Se recomienda precaución cuando se prescriba INCIVO en combinación con medicamentos que prolongan el intervalo QT y que son sustratos del CYP3A, como eritromicina, claritromicina, telitromicina, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, tacrolimus o salmeterol (ver sección 4.5). Debe evitarse la administración conjunta de INCIVO con domperidona (ver sección 4.5). INCIVO puede aumentar las concentraciones de otros medicamentos administrados conjuntamente y aumentar con ello el riesgo de reacciones adversas cardíacas asociadas a ellos. Si se considera estrictamente necesaria la administración conjunta de estos medicamentos con INCIVO, se recomienda realizar un seguimiento clínico que incluya evaluaciones ECG. Ver también en la sección 4.3 los medicamentos que están contraindicados con INCIVO.

El uso de INCIVO se debe evitar en los pacientes con prolongación congénita del intervalo QT o antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QT o muerte súbita. Si se considera estrictamente necesario el tratamiento con INCIVO en estos pacientes, se recomienda una estrecha vigilancia clínica que incluya evaluaciones ECG.

INCIVO se debe utilizar con precaución en pacientes con:

- antecedentes de prolongación congénita del intervalo QT;
- bradicardia clínicamente importante (frecuencia cardíaca persistentemente < 50 latidos por minuto);
- antecedentes de insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda;
- necesidad de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, pero cuyo metabolismo no depende principalmente del CYP3A4 (como metadona, ver sección 4.5).

Se recomienda un seguimiento médico estrecho de estos pacientes, que incluya evaluaciones ECG.

Si se considera necesario, se deben vigilar y corregir las posibles alteraciones electrolíticas (como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia) antes y durante el tratamiento con INCIVO.

#### Uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada

La hipoalbuminemia y la trombopenia se han identificado como factores predictores del desarrollo de complicaciones graves de enfermedad hepática, así como durante los tratamientos basados en interferón (por ejemplo: descompensación hepática, infecciones bacterianas graves). Además, en los pacientes con estas características, cuando se utiliza INCIVO junto con peginterferón y ribavirina se ha observado altas tasas de anemia. INCIVO en combinación con peginterferón y ribavirina no está recomendado en pacientes con plaquetas < 90.000/mm<sup>3</sup> y/o albúmina < 3,3 g/dl. Cuando se administre INCIVO en pacientes con enfermedad hepática avanzada, se recomienda hacer un seguimiento estrecho y un manejo precoz de los efectos adversos.

#### Pruebas de laboratorio

Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12 y cuando esté clínicamente indicado (ver también las recomendaciones para la interrupción de INCIVO, sección 4.2).

Antes de iniciar el tratamiento combinado con INCIVO, se realizarán en todos los pacientes las siguientes pruebas de laboratorio (recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria, electrolitos, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, TSH, ácido úrico).

A continuación se indican los valores basales recomendados para iniciar el tratamiento combinado con INCIVO:

- Hemoglobina:  $\geq 12$  g/dl (mujeres);  $\geq 13$  g/dl (varones)
- Recuento de plaquetas  $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Función tiroidea debidamente controlada (TSH)
- Aclaramiento de creatinina calculado  $\geq 50$  ml/min

- Potasio  $\geq 3,5$  mmol/l
- Albúmina  $> 3,3$  g/dl

Se recomienda realizar hemogramas (incluida la fórmula leucocitaria) en las semanas 2, 4, 8 y 12 y cuando esté clínicamente justificado.

Se recomienda realizar evaluaciones bioquímicas (electrolitos, creatinina sérica, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, TSH) con la misma frecuencia que las evaluaciones hematológicas o cuando esté clínicamente justificado (ver sección 4.8).

Consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina, incluidos los requisitos sobre pruebas de embarazo (ver sección 4.6).

#### Uso de INCIVO en combinación con peginterferón alfa-2b

Todos los estudios de fase 3 se realizaron con peginterferón alfa-2a en combinación con INCIVO y ribavirina. No hay datos del uso de INCIVO en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes previamente tratados y hay datos escasos en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo. Los pacientes *naïve* tratados con peginterferón alfa-2a/ribavirina (n= 80) o peginterferón alfa-2b/ribavirina (n= 81) en combinación con INCIVO, en un estudio abierto, tuvieron tasas de RVS comparables. Sin embargo, los pacientes tratados con peginterferón alfa-2b experimentaron con más frecuencia un rebrote viral, y tuvieron menos posibilidades de cumplir los criterios establecidos para acortar la duración total del tratamiento (ver sección 5.1).

#### Consideraciones generales

INCIVO no se debe administrar en monoterapia y solo se debe prescribir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento con INCIVO es conveniente consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina.

No se dispone de datos clínicos de retratamiento de los pacientes que no han respondido a un tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC (ver sección 5.1).

#### Respuesta viral insuficiente

En pacientes con una respuesta viral insuficiente, se debe interrumpir el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4, Pruebas de laboratorio).

#### Uso de INCIVO para el tratamiento de otros genotipos del VHC

No existen datos clínicos suficientes para justificar el tratamiento de pacientes con genotipos del VHC distintos al 1. Por consiguiente, no se recomienda el uso de INCIVO en pacientes con infección por el VHC con otros genotipos distintos al 1.

#### Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min) ni en pacientes en hemodiálisis. Ver sección 4.4, Pruebas de laboratorio. Consultar también la Ficha Técnica de ribavirina para pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCL)  $< 50$  ml/min (ver también sección 4.2 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

INCIVO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, puntuación  $\geq 10$ ) o enfermedad hepática descompensada (ascitis, hemorragia por hipertensión portal, encefalopatía, y/o ictericia de causa distinta a la del síndrome de Gilbert), por lo que no se recomienda su administración a esas poblaciones.

INCIVO no se ha estudiado en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B, puntuación de 7-9). En pacientes sin infección por VHC y con insuficiencia hepática moderada, se observó una exposición reducida a telaprevir. No se ha determinado la dosis adecuada de INCIVO en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C con insuficiencia hepática moderada. Por consiguiente, no se recomienda INCIVO en esos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina, los dos medicamentos que deben administrarse junto con INCIVO.

#### Pacientes receptores de trasplantes de órganos

INCIVO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina fue evaluado en 74 pacientes infectados por el VHC-1, post-trasplante hepático sin cirrosis recibiendo o tacrólimus o ciclosporina A. Al inicio del tratamiento con INCIVO, las dosis administradas de forma conjunta de tacrólimus o ciclosporina A necesitan ser notablemente reducidas, incluyendo una prolongación en el intervalo de dosificación de tacrólimus, con el fin de mantener las concentraciones terapéuticas del inmunosupresor en plasma. Tras completar INCIVO, las dosis de tacrólimus o ciclosporina A necesitan ser aumentadas, y el intervalo de dosificación para tacrólimus necesitará ser reducido. Algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas de tacrólimus o ciclosporina A que al inicio del tratamiento. Estos cambios deben estar basados en la frecuencia de monitorización de las concentraciones en plasma de tacrólimus o ciclosporina A durante el tratamiento con INCIVO. Para mayor información sobre el uso de INCIVO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes infectados por el VHC-1 *naïve* y previamente tratados que fueron receptores de trasplante hepático y estuvieran en un régimen estable de inmunosupresores tacrólimus o ciclosporina A, ver secciones 4.2, 4.5, Inmunosupresores, 4.8, y 5.1.

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento con INCIVO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina de pacientes antes, o mientras reciben un trasplante de hígado o de otros órganos.

#### Coinfección por el VHC/VIH

Son frecuentes las interacciones entre telaprevir y los agentes antirretrovirales para el VIH, y se deben seguir detenidamente las recomendaciones de la tabla 2, sección 4.5.

Entre los regímenes para el VIH que se pueden utilizar (no limitados a los que aparecen abajo), se debe tener en cuenta lo siguiente:

Atazanavir/ritonavir: esta combinación está asociada a una frecuencia elevada de hiperbilirrubinemia/ictericia. En el estudio HPC3008 (ver secciones 4.8 y 5.1) se observaron aumentos transitorios de la bilirrubina de grado 3 ( $2.1 \leq 5 \times \text{ULN}$ ) y grado 4 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) durante el tratamiento con INCIVO en el 39% y en el 22% de los 59 pacientes con atazanavir/ritonavir, respectivamente.

Efavirenz: con esta combinación la dosis de telaprevir se debe aumentar a 1.125 mg tres veces al día (c/8h).

#### Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

No existen datos sobre el uso de INCIVO en pacientes con coinfección por VHC/VHB.

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de INCIVO en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

#### Enfermedad tiroidea

El aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) puede ocurrir durante el tratamiento combinado con INCIVO, lo cual puede indicar un empeoramiento o recurrencia de un hipotiroidismo pre-existente o previo, o bien hipotiroidismo de nueva aparición (ver sección 4.8). Los niveles de TSH se deben medir antes y durante el tratamiento combinado con INCIVO y tratados como sea clínicamente apropiado, incluyendo posibles ajustes en el tratamiento sustitutivo en pacientes con hipotiroidismo pre-existente (ver sección 4.4, Pruebas de laboratorio).

#### Interacciones con medicamentos

Telaprevir es un potente inhibidor de la enzima metabolizadora CYP3A4. La combinación de telaprevir con medicamentos altamente metabolizados por esta enzima puede producir un aumento de

su exposición sistémica. Consulte la sección 4.3 para obtener una lista de los medicamentos que están contraindicados para su uso con INCIVO debido a efectos adversos potencialmente mortales o a la potencial pérdida del efecto terapéutico de INCIVO. Consulte la sección 4.5 para conocer las interacciones establecidas entre medicamentos y otras potencialmente significativas.

#### Información importante sobre algunos de los componentes de INCIVO

Este medicamento contiene 2,3 mg de sodio por comprimido, lo que deben tener en cuenta los pacientes con dietas pobres en sodio.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Telaprevir se metaboliza parcialmente en el hígado por el CYP3A y es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P). Además, también otras enzimas están involucradas en el metabolismo (ver sección 5.2). La administración conjunta de INCIVO y medicamentos inductores del CYP3A y/o la glicoproteína-P puede reducir notablemente las concentraciones plasmáticas de telaprevir. La administración conjunta de INCIVO y medicamentos inhibidores de CYP3A y/o la glicoproteína-P puede aumentar las concentraciones plasmáticas de telaprevir.

INCIVO es un inhibidor potente, tiempo dependiente del CYP3A4 y también inhibe notablemente la gp-P. La dependencia del tiempo sugiere que la inhibición del CYP3A4 puede verse intensificada durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Después de finalizar el tratamiento, puede ser necesario que transcurra aproximadamente una semana para que la inhibición desaparezca completamente. La administración de INCIVO puede aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos del CYP3A o de la glicoproteína-P lo que puede dar lugar a un aumento o prolongación de sus efectos y del riesgo de reacciones adversas. En base a los resultados de estudios clínicos de interacción entre medicamentos (por ejemplo, escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), no se puede descartar la inducción de enzimas metabólicas por telaprevir.

Telaprevir inhibe los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) OATP1B1 y OATP2B1. La administración conjunta de INCIVO y medicamentos transportados por estos transportadores como fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina, bosentan y repaglinida, debe ser realizada con precaución (ver tabla 2). La simvastatina está contraindicada debido al notable aumento previsto de su exposición causado por múltiples mecanismos.

En base a los estudios *in vitro*, telaprevir puede aumentar potencialmente las concentraciones plasmáticas de los medicamentos en los cuales la excreción depende de los transportadores MATE-1 y MATE2-K (transportadores de múltiples fármacos y extrusión de toxinas) (ver tabla 2).

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Contraindicaciones de uso concomitante (ver sección 4.3)

INCIVO no se debe administrar conjuntamente con otros principios activos que sean altamente dependientes del CYP3A para su aclaramiento y que puedan producir acontecimientos graves y/o potencialmente mortales si alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas como arritmia cardíaca (p. ej., amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina), vasoespasmo o isquemia periférica (p. ej., dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) o miopatía, incluida rabdomiólisis (p. ej., lovastatina, simvastatina, atorvastatina) o sedación más profunda o prolongada o depresión respiratoria (p. ej., quetiapina, triazolam o midazolam por vía oral) o hipotensión o arritmia cardíaca (p. ej., alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar).

No se debe administrar INCIVO conjuntamente con ningún antiarrítmico de Clase Ia o III, con la excepción de la lidocaína intravenosa.

INCIVO se debe utilizar con precaución con los antiarrítmicos de Clase Ic propafenona y flecainida, incluyendo una apropiada monitorización clínica y de ECG (ver sección 4.4).

### *Rifampicina*

La rifampicina reduce el AUC plasmático de telaprevir aproximadamente en un 92%. Por consiguiente, no se debe administrar INCIVO conjuntamente con rifampicina.

### *Hipérico (*Hypericum perforatum*)*

Las concentraciones plasmáticas de telaprevir se pueden reducir cuando se administra al mismo tiempo que Hipérico, una planta medicinal (*Hypericum perforatum*). Por tanto, no se pueden administrar medicamentos a base de plantas que contengan Hipérico en combinación con INCIVO.

### *Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital*

La administración conjunta con inductores puede conducir a una menor exposición de telaprevir con el riesgo de disminuir la eficacia. Los inductores potentes de CYP3A, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, están contraindicados (ver sección 4.3).

### *Inductores del CYP3A leves y moderados*

Los inductores leves y moderados del CYP3A se deben evitar, particularmente en pacientes que son previamente no respondedores (respondedores parciales o respondedores nulos a peginterferón alfa/ribavirina), a menos que existan recomendaciones específicas de dosis (ver tabla 2).

### Otras combinaciones

La tabla 2 contiene recomendaciones posológicas basadas en las interacciones de otros medicamentos con INCIVO. Estas recomendaciones se basan o en estudios de interacciones farmacológicas (indicados con \*) o en las interacciones esperadas debido a la magnitud prevista de la interacción y la posibilidad de reacciones adversas graves o pérdida de eficacia. La mayoría de los estudios de interacción entre medicamentos se han realizado con dosis de telaprevir de 750 mg cada 8 horas (c8h). Dado que la pauta de 1.125 mg dos veces al día resulta en la misma dosis diaria con similar exposición a telaprevir, es previsible que las interacciones asociadas a medicamentos sean similares.

La dirección de la flecha (↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios) que aparece junto a cada parámetro farmacocinético indica si el intervalo de confianza del 90% del cociente de medias geométricas está dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del intervalo 80-125%.

| <b>Tabla 2: INTERACCIONES Y RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS CON OTROS MEDICAMENTOS</b> |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medicamentos por áreas terapéuticas</b>                                         | <b>Efecto en la concentración de INCIVO o de la medicación concomitante y posible mecanismo</b> | <b>Comentario clínico</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ANALGÉSICOS</b>                                                                 |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| alfentanilo<br>fentanilo                                                           | ↑ alfentanilo<br>↑ fentanilo                                                                    | Se recomienda supervisión cuidadosa de los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria) cuando telaprevir sea administrado conjuntamente con alfentanilo o fentanilo, incluyendo las preparaciones de fentanilo orales, bucales, nasales y de liberación prolongada transdérmica o transmucosa, especialmente al inicio del tratamiento. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de fentanilo o alfentanilo. Los efectos más marcados se esperan en las formulaciones de fentanilo oral, nasal y bucal/sublingual. |

| <b>ANTIARRÍTMICOS</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lidocaína<br>(intravenosa)                                         | ↑ lidocaína<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente cuando se administre lidocaína intravenosa para el tratamiento de la arritmia ventricular aguda.                                                                                                                                                                        |
| digoxina*                                                          | ↑ digoxina<br>AUC 1,85 (1,70-2,00)<br>C <sub>max</sub> 1,50 (1,36-1,65)<br>efecto en el transporte mediado por gp-P en el intestino                                                                                                                                                                                                     | Inicialmente se debe prescribir la dosis más baja de digoxina. Se deben supervisar las concentraciones plasmáticas de digoxina y ajustar en consecuencia la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.                                                                                                               |
| <b>ANTIBACTERIANOS</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| claritromicina<br>eritromicina<br>telitromicina<br>troleandomicina | ↑ telaprevir<br>↑ antibacterianos<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                                                                                                                                               | Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente cuando se administre un antibacteriano concomitantemente con INCIVO.<br>Se ha observado prolongación del intervalo QT y <i>Torsade de Pointes</i> con claritromicina y eritromicina. Se ha observado prolongación del intervalo QT con telitromicina (ver sección 4.4). |
| <b>ANTICOAGULANTES</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| warfarina                                                          | ↑ o ↓ warfarina<br>modulación de enzimas metabólicas                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Se recomienda supervisar el cociente internacional normalizado (INR) cuando la warfarina se administra conjuntamente con telaprevir.                                                                                                                                                                                                |
| dabigatrán                                                         | ↑ dabigatrán<br>↔ telaprevir<br>efecto en el transporte mediado por gp-P en el intestino                                                                                                                                                                                                                                                | Se recomienda precaución y un seguimiento analítico y clínico.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTIPILEPTICOS</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| carbamazepina*                                                     | ↓ telaprevir<br>AUC 0,68 (0,58-0,79)<br>C <sub>max</sub> 0,79 (0,70-0,90)<br>C <sub>min</sub> 0,53 (0,44-0,65)<br>↔ carbamazepina<br>AUC 1,10 (0,99-1,23)<br>C <sub>max</sub> 1,09 (0,98-1,21)<br>C <sub>min</sub> 1,10 (0,97-1,24)<br>inducción del CYP3A por acción de carbamazepina, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir | La administración conjunta con carbamazepina está contraindicada.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| fenitoína*                                                         | ↓ telaprevir<br>AUC 0,53 (0,47-0,60)<br>C <sub>max</sub> 0,68 (0,60-0,77)<br>C <sub>min</sub> 0,32 (0,25-0,42)<br>↑ fenitoína<br>AUC 1,31 (1,15-1,49)<br>C <sub>max</sub> 1,27 (1,09-1,47)<br>C <sub>min</sub> 1,36 (1,21-1,53)<br>inducción del CYP3A por acción de fenitoína, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir         | La administración conjunta con fenitoína está contraindicada.                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| fenobarbital                                              | ↓ telaprevir<br>↑ o ↓ fenobarbital<br>inducción del CYP3A por acción de fenobarbital, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | La administración conjunta con fenobarbital está contraindicada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ANTIDEPRESIVOS</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| escitalopram*                                             | ↔ telaprevir<br>↓ escitalopram<br>AUC 0,65 (0,60-0,70)<br>C <sub>max</sub> 0,70 (0,65-0,76)<br>C <sub>min</sub> 0,58 (0,52-0,64)<br>mecanismo desconocido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevancia clínica desconocida. Es posible que haya que aumentar la dosis cuando se combina con telaprevir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| trazodona                                                 | ↑ trazodona<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | La administración concomitante puede dar lugar a la aparición de acontecimientos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Se recomienda precaución cuando se administre trazodona conjuntamente con telaprevir, y debe considerarse una dosis menor de trazodona.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ANTIDIABÉTICOS</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| metformina                                                | ↑ metformina<br>inhibición de MATE-1 y MATE2-K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Se recomienda realizar un seguimiento estrecho de la eficacia y seguridad de metformina cuando se inicie o interrumpa INCIVO en los pacientes que estén recibiendo metformina. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metformina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ANTIEMÉTICOS</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| domperidona                                               | ↑ domperidona<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Se debe evitar la administración conjunta de domperidona con INCIVO (ver sección 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ANTIMICÓTICOS</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ketoconazol*<br>itraconazol<br>posaconazol<br>voriconazol | <p>↑ ketoconazol (200 mg)<br/>AUC 2,25 (1,93-2,61)<br/>C<sub>max</sub> 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketoconazol (400 mg)<br/>AUC 1,46 (1,35-1,58)<br/>C<sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (con ketoconazol 400 mg)<br/>AUC 1,62 (1,45-1,81)<br/>C<sub>max</sub> 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazol<br/>↑ posaconazol<br/>↑ o ↓ voriconazol</p> <p>Inhibición del CYP3A.<br/>Debido a las distintas enzimas que participan en el metabolismo del voriconazol, es difícil predecir la interacción con telaprevir.</p> | <p>Cuando sea necesaria su administración conjunta, no se recomienda la administración de dosis altas de itraconazol (&gt; 200 mg/día) ni de ketoconazol (&gt; 200 mg/día). Se recomienda precaución y un seguimiento clínico del paciente con itraconazol, posaconazol y voriconazol.</p> <p>Se ha descrito prolongación del intervalo QT y <i>Torsade de Pointes</i> con voriconazol y posaconazol. Se ha descrito prolongación del intervalo QT con ketoconazol (ver sección 4.4).</p> <p>No se debe administrar voriconazol a pacientes que estén recibiendo telaprevir, salvo que la relación beneficio-riesgo justifique su empleo.</p> |

|                                              |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIGOTOSOS</b>                           |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| colchicina                                   | ↑ colchicina<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                       | Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben de tomar colchicina con INCIVO, debido al riesgo de toxicidad de colchicina. En los pacientes con función renal y hepática normal, se recomienda la interrupción del tratamiento con colchicina, o bien seguir un curso limitado de tratamiento con colchicina a dosis reducidas.                                                                                                            |
| <b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>                   |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| rifabutina                                   | ↓ telaprevir<br>↑ rifabutina<br>inducción del CYP3A por acción de rifabutina, inhibición del CYP3A por acción de telaprevir                                                                | Telaprevir puede ser menos eficaz debido a concentraciones disminuidas. No se recomienda el uso concomitante de rifabutina y telaprevir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| rifampicina*                                 | ↓ telaprevir<br>AUC 0,08 (0,07-0,11)<br>C <sub>max</sub> 0,14 (0,11-0,18)<br>↑ rifampicina<br>inducción del CYP3A por acción de rifampicina, inhibición del CYP3A por acción de telaprevir | La administración conjunta de rifampicina con telaprevir está contraindicada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ANTIPSICÓTICOS</b>                        |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| quetiapina                                   | Debido a que telaprevir inhibe el CYP3A, es esperable que las concentraciones de quetiapina aumenten.                                                                                      | La administración concomitante de INCIVO y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma.                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>BENZODIAZEPINAS</b>                       |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| alprazolam*                                  | ↑ alprazolam<br>AUC 1,55 (1,23-1,49)<br>C <sub>max</sub> 0,97 (0,92-1,03)                                                                                                                  | Relevancia clínica desconocida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| midazolam administrado por vía parenteral*   | ↑ midazolam (intravenoso)<br>AUC 3,40 (3,04-3,79)<br>C <sub>max</sub> 1,02 (0,80-1,31)                                                                                                     | La administración conjunta se debe hacer en un contexto que asegure la supervisión clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam administrada por vía parenteral, sobre todo si se administra más de una única dosis de midazolam.<br><br>La administración conjunta de midazolam o triazolam por vía oral y telaprevir está contraindicada. |
| midazolam oral*                              | ↑ midazolam (por vía oral)<br>AUC 8,96 (7,75-10,35)<br>C <sub>max</sub> 2,86 (2,52-3,25)                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| triazolam oral                               | ↑ triazolam<br><br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| zolpidem (sedante no benzodiazepínico)*      | ↓ zolpidem<br>AUC 0,53 (0,45-0,64)<br>C <sub>max</sub> 0,58 (0,52-0,66)<br>mecanismo desconocido                                                                                           | Relevancia clínica desconocida. Es posible que haya que aumentar la dosis de zolpidem para mantener la eficacia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO</b> |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| amlodipino*                                  | ↑ amlodipino<br>AUC 2,79 (2,58-3,01)<br>C <sub>max</sub> 1,27 (1,21-1,33)<br>inhibición del CYP3A                                                                                          | Se debe usar con precaución y considerar una reducción de la dosis de amlodipino. Se recomienda supervisión clínica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| diltiazem<br>felodipino<br>nicardipino<br>nifedipino<br>nisoldipino<br>verapamilo | ↑ antagonistas de los canales de calcio<br>inhibición del CYP3A y/o efecto en el transporte mediado por P-gp en el intestino                                                                                                                                                                                              | Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente.                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTAGONISTAS DEL CCR5</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                   |
| maraviroc*                                                                        | ↑ maraviroc<br>AUC <sub>12</sub> 9,49 (7,94-11,34)<br>C <sub>max</sub> 7,81 (5,92-10,32)<br>C <sub>12</sub> 10,17 (8,73-11,85)<br>No se espera que las concentraciones de telaprevir se vean afectadas por la administración conjunta con maraviroc (en base a los antecedentes y a la vía de eliminación de telaprevir). | 150 mg de maraviroc dos veces al día cuando se administra junto con telaprevir.                                                                                                                                                   |
| <b>CORTICOESTEROIDES</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                   |
| sistémicos<br>dexametasona                                                        | ↓ telaprevir<br>inducción del CYP3A                                                                                                                                                                                                                                                                                       | El uso concomitante puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico de telaprevir. Por lo tanto, se recomienda usar con precaución esta combinación y considerar otras alternativas.                                         |
| inhalaado/nasal<br>fluticasona<br>budesonida                                      | ↑ fluticasona<br>↑ budesonida<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                                                                                                                                     | No se recomienda la administración concomitante de fluticasona o budesonida con telaprevir, a menos que el posible efecto beneficioso para el paciente sea mayor que el riesgo de efectos adversos de los corticoides sistémicos. |
| <b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                   |
| bosentán                                                                          | ↑ bosentán<br>↓ telaprevir<br>inducción de CYP3A por acción del bosentán, inhibición del CYP3A y polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) por acción de telaprevir                                                                                                                                       | Se recomienda precaución y supervisión clínica.                                                                                                                                                                                   |
| <b>ANTIRRETROVIRALES: INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs)</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                   |
| atazanavir/ritonavir*                                                             | ↓ telaprevir<br>AUC 0,80 (0,76-0,85)<br>C <sub>max</sub> 0,79 (0,74-0,84)<br>C <sub>min</sub> 0,85 (0,75-0,98)<br>↑ atazanavir<br>AUC 1,17 (0,97-1,43)<br>C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,98)<br>C <sub>min</sub> 1,85 (1,40-2,44)<br>inhibición del CYP3A por acción de telaprevir                                         | La hiperbilirrubinemia aparece con frecuencia con esta combinación. Se recomienda un seguimiento clínico y analítico por si aparece hiperbilirrubinemia (ver secciones 4.4 y 4.8).                                                |
| darunavir/ritonavir*                                                              | ↓ telaprevir<br>AUC 0,65 (0,61-0,69)<br>C <sub>max</sub> 0,64 (0,61-0,67)<br>C <sub>min</sub> 0,68 (0,63-0,74)<br>↓ darunavir<br>AUC 0,60 (0,57-0,63)<br>C <sub>max</sub> 0,60 (0,56-0,64)<br>C <sub>min</sub> 0,58 (0,52-0,63)<br>mecanismo desconocido                                                                  | No se recomienda la administración concomitante de darunavir/ritonavir con telaprevir (ver sección 4.4)                                                                                                                           |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| fosamprenavir/ritonavir*                                          | ↓ telaprevir<br>AUC 0,68 (0,63-0,72)<br>C <sub>max</sub> 0,67 (0,63-0,71)<br>C <sub>min</sub> 0,70 (0,64-0,77)<br>↓ amprenavir<br>AUC 0,53 (0,49-0,58)<br>C <sub>max</sub> 0,65 (0,59-0,70)<br>C <sub>min</sub> 0,44 (0,40-0,50)<br>mecanismo desconocido                                                                                                             | No se recomienda la administración simultánea de fosamprenavir/ritonavir con telaprevir (ver sección 4.4).                                                        |
| lopinavir/ritonavir*                                              | ↓ telaprevir<br>AUC 0,46 (0,41-0,52)<br>C <sub>max</sub> 0,47 (0,41-0,52)<br>C <sub>min</sub> 0,48 (0,40-0,56)<br>↔ lopinavir<br>AUC 1,06 (0,96-1,17)<br>C <sub>max</sub> 0,96 (0,87-1,05)<br>C <sub>min</sub> 1,14 (0,96-1,36)<br>mecanismo desconocido                                                                                                              | No se recomienda la administración simultánea de lopinavir/ritonavir con telaprevir (ver sección 4.4).                                                            |
| <b>ANTIRRETROVIRALES: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                   |
| efavirenz*                                                        | ↓ telaprevir 1.125 mg cada 8 horas (relativo a 750 mg cada 8 horas)<br>AUC 0,82 (0,73-0,92)<br>C <sub>max</sub> 0,86 (0,76-0,97)<br>C <sub>min</sub> 0,75 (0,66-0,86)<br>↓ efavirenz (+ TVR 1.125 mg cada 8 horas)<br>AUC 0,82 (0,74-0,90)<br>C <sub>max</sub> 0,76 (0,68-0,85)<br>C <sub>min</sub> 0,90 (0,81-1,01)<br>inducción del CYP3A por acción del efavirenz. | Si se administra conjuntamente, se debe utilizar telaprevir 1.125 mg cada 8 horas (ver sección 4.4).                                                              |
| tenofovir disoproxil fumarato*                                    | ↔ telaprevir<br>AUC 1,00 (0,94-1,07)<br>C <sub>max</sub> 1,01 (0,96-1,05)<br>C <sub>min</sub> 1,02 (0,93-1,14)<br>↑ tenofovir<br>AUC 1,30 (1,22-1,39)<br>C <sub>max</sub> 1,30 (1,16-1,45)<br>C <sub>min</sub> 1,41 (1,29-1,54)<br>efecto en el transporte mediado por P-gp en el intestino                                                                           | Se recomienda aumentar la supervisión clínica y analítica (ver sección 4.4).                                                                                      |
| abacavir<br>zidovudina                                            | No estudiado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | No se puede descartar un efecto de telaprevir sobre las UDP-glucuroniltransferasas y esto puede afectar las concentraciones plasmáticas de abacavir o zidovudina. |
| etravirina*                                                       | ↓ telaprevir 750 mg cada 8h<br>AUC 0,84 (0,71-0,98)<br>C <sub>max</sub> 0,90 (0,79-1,02)<br>C <sub>min</sub> 0,75 (0,61-0,92)<br>↔ etravirina (+ TVR 750 mg cada 8h)<br>AUC 0,94 (0,85-1,04)<br>C <sub>max</sub> 0,93 (0,84-1,03)<br>C <sub>min</sub> 0,97 (0,86-1,10)                                                                                                | Si se administran conjuntamente, no se requiere ajustes de dosis.                                                                                                 |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| rilpivirina*                                                   | ↓ telaprevir 750 mg cada 8h<br>AUC 0,95 (0,76-1,18)<br>C <sub>max</sub> 0,97 (0,79-1,21)<br>C <sub>min</sub> 0,89 (0,67-1,18)<br>↑ rilpivirina (+ TVR 750 mg cada 8h)<br>AUC 1,78 (1,44-2,20)<br>C <sub>max</sub> 1,49 (1,20-1,84)<br>C <sub>min</sub> 1,93 (1,55-2,41)                                                                       | Si se administran conjuntamente, no se requiere ajustes de dosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| raltegravir*                                                   | ↔ telaprevir<br>AUC 1,07 (1,00-1,15)<br>C <sub>max</sub> 1,07 (0,98-1,16)<br>C <sub>min</sub> 1,14 (1,04-1,26)<br>↑ raltegravir<br>AUC 1,31 (1,03-1,67)<br>C <sub>max</sub> 1,26 (0,97-1,62)<br>C <sub>min</sub> 1,78 (1,26-2,53)                                                                                                             | Si se administran conjuntamente, no se requieren ajustes de dosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| atorvastatina*                                                 | ↑ atorvastatina<br>AUC 7,88 (6,82-9,07)<br>C <sub>max</sub> 10,6 (8,74-12,85)<br>inhibición del CYP3A y OATPs por telaprevir                                                                                                                                                                                                                  | La administración conjunta de atorvastatina y telaprevir está contraindicada (ver sección 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| fluvastatina<br>pitavastatina<br>pravastatina<br>rosuvastatina | ↑ estatina<br>inhibición del CYP3A y OATPs por telaprevir                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente.<br><br>Consulte la sección 4.3 para los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que están contraindicados con INCIVO.                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES/ESTRÓGENOS</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| etinilestradiol*<br>noretindrona*                              | ↓ etinilestradiol<br>AUC 0,72 (0,69-0,75)<br>C <sub>max</sub> 0,74 (0,68-0,80)<br>C <sub>min</sub> 0,67 (0,63-0,71)<br>→ noretindrona<br>AUC 0,89 (0,86-0,93)<br>C <sub>max</sub> 0,85 (0,81-0,89)<br>C <sub>min</sub> 0,94 (0,87-1,00)<br>mecanismo desconocido                                                                              | Cuando se administren anticonceptivos hormonales concomitantemente con telaprevir, se deben utilizar otros métodos anticonceptivos adicionales no hormonales.<br>Se debe supervisar clínicamente a las pacientes que usen estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo para detectar signos de deficiencia estrogénica.<br>Ver secciones 4.4 y 4.6.                                                                   |
| <b>INMUNOSUPRESORES</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ciclosporina*<br>tacrolimus*<br>sirolimus                      | ↑ ciclosporina<br>AUC 4,64 (3,90-5,51)<br>C <sub>max</sub> 1,32 (1,08-1,60)<br>↑ tacrolimus<br>AUC 70,3 (52,9-93,4)**<br>C <sub>max</sub> 9,35 (6,73-13,0)**<br>↑ sirolimus<br><br>↑ telaprevir<br><br>** calculado utilizando los datos obtenidos con una dosis reducida<br><br>inhibición del CYP3A, inhibición del transporte de proteínas | Se necesitarán reducciones importantes de las dosis de inmunodepresores con o sin prolongación de sus intervalos posológicos. Se recomienda una supervisión estrecha de los niveles plasmáticos de los inmunodepresores, de la función renal y de los efectos adversos relativos a los inmunosupresores cuando se administren conjuntamente con telaprevir. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT (ver sección 4.4). |

| AGONISTAS BETA INHALADOS                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| salmeterol                                  | ↑ salmeterol<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                                                                               | No se recomienda la administración conjunta de salmeterol y telaprevir. La combinación puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal (ver sección 4.4).                                                                                                                                                                                                            |
| SECRETAGOGOS DE LA INSULINA                 |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| repaglinida                                 | ↑ repaglinida<br>inhibición de OATPs por telaprevir                                                                                                                                                                                                | Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| metadona*                                   | ↓ R-metadona<br>AUC 0,71 (0,66-0,76)<br>C <sub>max</sub> 0,71 (0,66-0,76)<br>C <sub>min</sub> 0,69 (0,64-0,75)<br><br>Ningún efecto en las concentraciones de R-metadona libre.<br><br>Desplazamiento de la metadona de las proteínas plasmáticas. | No se requiere ajustar la dosis de metadona cuando se inicia la administración conjunta de telaprevir.<br>No obstante, se recomienda supervisión clínica porque en algunos pacientes puede que haya que ajustar la dosis de metadona durante el tratamiento de mantenimiento.<br>Se han notificado prolongación del intervalo QT y <i>Torsade de Pointes</i> con metadona (ver sección 4.4). Los ECG deben ser evaluados en la visita basal y regularmente durante el tratamiento con telaprevir.  |
| buprenorfina*                               | ↔ buprenorfina<br>AUC 0,76 (0,84-1,10)<br>C <sub>max</sub> 0,80 (0,69-0,93)<br>C <sub>min</sub> 1,06 (0,87-1,30)                                                                                                                                   | No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando se administre conjuntamente con telaprevir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5) |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| sildenafil<br>tadalafilo<br>vardenafilo     | ↑ inhibidores de PDE-5<br>inhibición del CYP3A                                                                                                                                                                                                     | No se recomienda la administración conjunta de sildenafil o vardenafilo y telaprevir. Puede usarse tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución en una dosis única no excediendo la dosis de 10 mg cada 72 horas y con una mayor vigilancia de los acontecimientos adversos asociados al tadalafilo.<br>La administración conjunta de sildenafil o tadalafilo y telaprevir en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (ver sección 4.3). |
| INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES         |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| esomeprazol*                                | ↔ telaprevir<br>AUC 0,98 (0,91-1,05)<br>C <sub>max</sub> 0,95 (0,86-1,06)                                                                                                                                                                          | Se pueden usar inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de modificar la dosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de INCIVO en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar INCIVO durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

### Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a que INCIVO se tiene que utilizar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, las contraindicaciones y advertencias aplicables a estos medicamentos lo son también al tratamiento combinado.

Debido al tratamiento combinado con peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas, así como los hombres y sus parejas femeninas, deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con INCIVO. Una vez finalizado el tratamiento con INCIVO, se deben seguir las recomendaciones sobre anticoncepción indicadas en la Ficha Técnica de ribavirina y descritas a continuación.

Los anticonceptivos hormonales se pueden mantener, pero pueden no ser fiables durante la administración de INCIVO y hasta dos meses después de su interrupción (ver sección 4.5). Durante este tiempo, las mujeres en edad fértil deben usar dos métodos anticonceptivos no hormonales que sean eficaces. Dos meses después de finalizar el tratamiento con INCIVO, podrán volver a utilizar anticonceptivos hormonales como uno de los dos métodos anticonceptivos eficaces requeridos.

Se debe consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina para más información.

### Lactancia

Telaprevir y su principal metabolito se excretan en la leche de las ratas (ver sección 5.3). Se desconoce si telaprevir se excreta en la leche materna. Ante la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, debido al tratamiento combinado de INCIVO con peginterferón alfa y ribavirina se debe interrumpir la lactancia materna antes de iniciar el tratamiento. Ver también la Ficha Técnica de ribavirina.

### Fertilidad

Los estudios realizados en ratas no han demostrado efectos de INCIVO en la fertilidad ni en la fecundidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de INCIVO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre los efectos de INCIVO en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado algunos casos de síncope y retinopatía asociados al uso de INCIVO, que se deben tener en cuenta cuando se determine si un paciente es capaz de conducir o utilizar máquinas. Ver también la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina para obtener más información.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen de perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de INCIVO se basa en ensayos clínicos de fase 2 y 3 (tanto controlados como no controlados) en 3.441 pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en los informes de casos espontáneos post comercialización.

INCIVO se debe administrar conjuntamente con peginterferón alfa y ribavirina. Consultar en sus respectivas Fichas Técnicas las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos.

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) de al menos una intensidad moderada ( $\geq$  Grado 2) fue mayor en el grupo tratado con INCIVO que en el grupo que recibió placebo.

Durante la fase de tratamiento con INCIVO/placebo, las RAMs de al menos grado 2 de gravedad notificadas con mayor frecuencia en el grupo de INCIVO (incidencia  $\geq 5,0\%$ ) fueron anemia, exantema, prurito, náuseas y diarrea.

Durante la fase de tratamiento con INCIVO/placebo, las RAMs de al menos grado 3 de gravedad notificadas con mayor frecuencia en el grupo de INCIVO (incidencia  $\geq 1,0\%$ ) fueron anemia, exantema, trombocitopenia, linfopenia, prurito y náuseas.

#### Tabla de reacciones adversas

Las RAMs a INCIVO están indicadas en la tabla 3.

Las RAMs se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (COS) y la frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| <b>Tabla 3: Reacciones adversas a medicamentos observadas con INCIVO (administrado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina) en pacientes infectados por el VHC en los ensayos clínicos<sup>a</sup> y período post-comercialización</b> |                                |                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sistema de Clasificación de Órganos (COS)</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>Categoría de frecuencia</b> | <b>Reacciones adversas a la medicación Tratamiento combinado con INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina</b> |
| Infecciones e infestaciones                                                                                                                                                                                                                       | frecuentes                     | condidiasis oral                                                                                             |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                                                                                                                                                                                   | muy frecuentes                 | anemia                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | frecuentes                     | trombocitopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup>                                                       |
| Trastornos endocrinos                                                                                                                                                                                                                             | frecuentes                     | hipotiroidismo                                                                                               |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                                                                                                                                                                                      | frecuentes                     | hiperuricemia <sup>b</sup> , hipopotasemia <sup>b</sup>                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | poco frecuentes                | gota                                                                                                         |
| Trastornos del sistema nervioso                                                                                                                                                                                                                   | frecuentes                     | disgeusia, síncope                                                                                           |
| Trastornos oculares                                                                                                                                                                                                                               | poco frecuentes                | retinopatía                                                                                                  |
| Trastornos gastrointestinales                                                                                                                                                                                                                     | muy frecuentes                 | náuseas, diarrea, vómitos, hemorroides, proctalgia                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | frecuentes                     | prurito anal, hemorragia rectal, fisura anal                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | poco frecuentes                | proctitis, pancreatitis                                                                                      |
| Trastornos hepatobiliares                                                                                                                                                                                                                         | frecuentes                     | hiperbilirrubinemia <sup>b</sup>                                                                             |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                                                                                                                                                                                                     | muy frecuentes                 | prurito, exantema                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | frecuentes                     | eczema, edema facial, exantema exfoliativo                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | poco frecuentes                | Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia (síndrome DRESS), urticaria                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | raras                          | SSJ, NET, eritema multiforme                                                                                 |
| Trastornos renales y urinarios                                                                                                                                                                                                                    | poco frecuentes                | elevación de la creatinina plasmática <sup>b</sup> , azotemia prerrenal con o sin insuficiencia renal aguda  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                                                                                                                                                                                 | frecuentes                     | edema periférico, alteraciones del gusto                                                                     |

<sup>a</sup> los estudios de fase 2 ó 3 controlados con placebo (datos agregados) incluyeron a 1.346 pacientes infectados por el virus de la hepatitis C

<sup>b</sup> las tasas de incidencia se basan en las tasas de notificación de acontecimientos adversos (ver también *Alteraciones de laboratorio* más adelante)

En el análisis de un estudio adicional, estudio C211, el perfil de seguridad del tratamiento combinado de INCIVO 1.125 mg dos veces al día fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVO 750 mg cada 8 horas. No se identificaron nuevos resultados de seguridad.

#### Alteraciones de laboratorio

En la tabla siguiente se presentan algunas alteraciones de laboratorio de intensidad al menos moderada ( $\geq$  Grado 2) que representan un empeoramiento con respecto al valor basal y que se consideran RAMs en pacientes infectados por el VHC que recibieron tratamiento combinado con INCIVO a partir de los datos agregados de ensayos fase 2 y 3 controlados con placebo:

| <b>Tabla 4: Alteraciones analíticas seleccionadas (Grado <math>\geq</math> 2 de DAIDS<sup>a</sup>) que representan un empeoramiento respecto al valor basal y se consideran reacciones adversas a medicamentos en pacientes infectados por el VHC que reciben tratamiento combinado con INCIVO a partir de los datos agregados obtenidos de estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo</b> |                                 |                                                                          |                                                                       |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                 | Grado 2                                                                  | Grado 3                                                               | Grado 4                                 |
| <b>Aumento<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                                          |                                                                       |                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ácido úrico                     | 17,9%<br>(10,1-12,0 mg/dl)                                               | 4,6%<br>(12,1-15,0 mg/dl)                                             | 1,1%<br>( $> 15,0$ mg/dl)               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bilirrubina                     | 13,6%<br>(1,6-2,5 x ULN)                                                 | 3,6%<br>(2,6-5,0 x ULN)                                               | 0,3%<br>( $> 5,0$ x ULN)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | colesterol total                | 15,4%<br>(6,20-7,77 mmol/l<br>240-300 mg/dl)                             | 2,0%<br>( $> 7,77$ mmol/l<br>$> 300$ mg/dl)                           | NA                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | lipoproteínas de baja densidad  | 6,9%<br>(4,13-4,90 mmol/l<br>160-190 mg/dl)                              | 2,5%<br>( $\geq 4,91$ mmol/l<br>$\geq 191$ mg/dl)                     | NA                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | creatinina                      | 0,9%<br>(1,4-1,8 x ULN)                                                  | 0,2%<br>(1,9-3,4 x ULN)                                               | 0%<br>( $> 3,4$ x ULN)                  |
| <b>Disminución<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                 |                                                                          |                                                                       |                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | hemoglobina                     | 27,0%<br>(9,0-9,9 g/dl o cualquier<br>disminución entre<br>3,5-4,4 g/dl) | 51,1%<br>(7,0-8,9 g/dl o cualquier<br>disminución<br>$\geq 4,5$ g/dl) | 1,1%<br>( $< 7,0$ g/dl)                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | recuento de plaquetas           | 24,4%<br>(50.000-99.999/mm <sup>3</sup> )                                | 2,8%<br>(25.000-49.999/mm <sup>3</sup> )                              | 0,2%<br>( $< 25.000$ /mm <sup>3</sup> ) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | recuento absoluto de linfocitos | 13,1%<br>(500-599/mm <sup>3</sup> )                                      | 11,8%<br>(350-499/mm <sup>3</sup> )                                   | 4,8%<br>( $< 350$ /mm <sup>3</sup> )    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | potasio                         | 1,6%<br>(2,5-2,9 mEq/l)                                                  | 0%<br>(2,0-2,4 mEq/l)                                                 | 0%<br>( $< 2,0$ mEq/l)                  |

NA = no aplica

<sup>a</sup> Se utilizó la Tabla de clasificación de la gravedad de los acontecimientos adversos en adultos y niños de la División del SIDA (DAIDS, versión 1.0, Diciembre de 2004) con las series de datos analíticos agregados.

<sup>b</sup> La incidencia se calculó según el número de pacientes para cada parámetro.

La mayoría de los valores analíticos volvieron a los valores observados con peginterferón alfa y ribavirina en la semana 24, excepto el recuento de plaquetas, que permaneció por debajo de las cifras observadas con peginterferón alfa y ribavirina hasta la semana 48 (ver sección 4.4).

Las elevaciones del ácido úrico sérico fueron muy frecuentes durante el tratamiento con INCIVO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Una vez finalizado el tratamiento con INCIVO, los valores de ácido úrico suelen descender a lo largo de las 8 semanas siguientes y son comparables a los observados en pacientes que reciben solo peginterferón alfa y ribavirina.

## Descripción de reacciones adversas específicas

### *Exantema*

Con el tratamiento combinado con INCIVO se han notificado reacciones cutáneas graves, que potencialmente pueden ser fatales o poner en riesgo la vida del paciente, que incluyen síndrome DRESS, SSJ y NET (ver sección 4.4). En ensayos de fase 2 y 3 controlados con placebo, la incidencia global y la intensidad del exantema aumentaron cuando se administró INCIVO conjuntamente con peginterferón alfa y ribavirina. Durante el tratamiento con INCIVO, se notificó la aparición de exantema (de todos los grados) en el 55% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 33% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

Más del 90% de los exantemas fueron de intensidad leve o moderada. Los casos de exantema notificados durante el tratamiento combinado con INCIVO se describieron típicamente como pruriginosos y eczematosos, y afectaron a menos del 30% de la superficie corporal. La mitad de los exantemas aparecieron durante las primeras 4 semanas, pero el exantema puede aparecer en cualquier momento del tratamiento combinado con INCIVO. La aparición de exantema leve o moderado no obliga a retirar el tratamiento combinado con INCIVO.

Ver recomendaciones para la vigilancia del exantema y la interrupción de INCIVO, ribavirina y peginterferón alfa en la sección 4.4. Se recomienda supervisar a los pacientes que presenten exantema leve o moderado por si aparecen signos de progresión, aunque es poco frecuente (menos del 10%). En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron antihistamínicos y corticoides tópicos. El exantema mejora al completar o interrumpir la administración de INCIVO; no obstante, pueden transcurrir varias semanas hasta su desaparición.

### *Anemia*

En ensayos de fase 2 y 3 controlados con placebo, se notificó anemia (todos los grados) en el 32,1% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 14,8% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. En los pacientes con anemia se redujeron las dosis de ribavirina. El 21,6% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO precisaron una reducción de la dosis de ribavirina por presentar anemia, frente al 9,4% de los tratados con solo peginterferón alfa y ribavirina. En general, no se permitieron medicamentos estimulantes de la eritropoyesis y solo se utilizaron en el 1% de los pacientes en los ensayos clínicos de fase 2 y 3. En los ensayos clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo, se realizaron transfusiones durante la fase de tratamiento con INCIVO/placebo en el 2,5% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVO y en el 0,7% de los pacientes que recibieron solamente peginterferón alfa y ribavirina. Las tasas de transfusión durante todo el período de estudio fueron del 4,6% y el 1,6%, respectivamente. En los ensayos de fase 2 y 3 controlados con placebo, el 1,9% de los pacientes interrumpieron sólo el tratamiento de INCIVO debido a la anemia, el 0,9% de los pacientes discontinuaron el tratamiento combinado con INCIVO por anemia, en comparación con el 0,5% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina (ver sección 4.4).

### *Signos y síntomas anorectales*

En los ensayos clínicos, la mayoría de estos acontecimientos (como hemorroides, molestias anorectales, prurito anal y ardor rectal) fueron de intensidad leve o moderada, en muy pocos casos obligaron a interrumpir el tratamiento y remitieron al finalizar el tratamiento con INCIVO.

### Pacientes coinfectados por el VIH-1

El perfil de seguridad global de INCIVO en pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1 (que no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral o bien estaban siendo tratados) fue similar al perfil de seguridad que presentaban los pacientes monoinfectados por el VHC, excepto los pacientes que recibieron atazanavir/ritonavir quienes experimentaron frecuentemente un aumento transitorio de los niveles de bilirrubina indirecta (incluyendo grados 3 a 4) en las 2 semanas iniciales de tratamiento, recuperando un valor cercano al basal en la semana 12 (ver sección 4.4).

### Pacientes con trasplante hepático sin cirrosis

El perfil global de seguridad de INCIVO en pacientes infectados por el VHC-1 *naïve* y previamente tratados que fueron receptores de trasplante hepático en un régimen estable de inmunosupresores con



tacrólimus o ciclosporina A fue generalmente similar al perfil de seguridad de INCIVO en los pacientes sin antecedentes de trasplante hepático, aunque la anemia fue notificada con más frecuencia (55,4% *versus* 32,1% en el agregado de datos de seguridad de los estudios Fase 2-3) durante la fase de tratamiento con INCIVO. Para el manejo de la anemia, al inicio del tratamiento de INCIVO se utilizó la dosis de ribavirina más baja de inicio (600 mg/día); durante la fase completa del tratamiento la dosis de ribavirina fue además reducida en el 36,5% de los pacientes, el 41,9% recibió ESAs (fármacos estimulantes de eritropoyetina) y el 21,6% recibió transfusiones de sangre (ver secciones 4.4 y 4.5, Inmunosupresores).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de INCIVO en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

La dosis máxima administrada de INCIVO documentada es de 1.875 mg cada 8 horas durante 4 días en voluntarios sanos. En ese estudio, los siguientes acontecimientos adversos frecuentes se notificaron con mayor frecuencia cuando se administraron 1.875 mg cada 8 horas que cuando se administraron 750 mg cada 8 horas: náuseas, cefalea, diarrea, pérdida de apetito, disgeusia y vómitos.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de INCIVO. El tratamiento de la sobredosis de INCIVO consiste en medidas de apoyo generales, con supervisión de las constantes vitales y observación del estado general del paciente. Si está indicado, se procederá a la eliminación del principio activo todavía no absorbido mediante eméisis o lavado gástrico. El lavado gástrico solamente se debe realizar si éste se puede hacer durante la hora siguiente a la ingesta. También se puede administrar carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido.

Se desconoce si telaprevir es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de acción directa, código ATC: J05AE11.

#### Mecanismo de acción

Telaprevir es un inhibidor de la proteasa de serina NS3•4A del VHC, una enzima esencial para la replicación del virus.

#### Estudios *in vitro*

##### *Actividad de telaprevir contra el VHC*

En un ensayo en un modelo de replicón del subtipo 1b del VHC, la  $CI_{50}$  de telaprevir frente al VHC de tipo salvaje (*wild-type*) fue de 0,354  $\mu$ M, similar a un ensayo de virus infectivos del subtipo 1a en el que la  $CI_{50}$  fue de 0,28  $\mu$ M.

#### *Resistencia*

Se evaluaron las variantes del VHC asociadas a fracaso viral durante el tratamiento o la recaída mediante un ensayo de mutagénesis dirigido a un sitio específico en el ensayo de replicones. Las variantes V36A/M, T54A/S, R155K/T y A156S mostraron niveles más bajos de resistencia *in vitro* a telaprevir (entre 3 y 25 veces de aumento de la  $CI_{50}$  de telaprevir) y las variantes A156V/T y

V36M+R155K mostraron niveles más altos de resistencia *in vitro* a telaprevir (> 25 veces de aumento de la  $CI_{50}$  de telaprevir). Las variantes de replicones generadas a partir de secuencias de los pacientes mostraron resultados similares.

La capacidad de replicación *in vitro* de las variantes virales resistentes a telaprevir fue menor que la del virus de tipo salvaje.

#### Resistencia cruzada

Se analizó la resistencia cruzada de las variantes virales resistentes a telaprevir frente a inhibidores representativos de la proteasa en el sistema de replicones del VHC. Los replicones con sustituciones únicas en las posiciones 155 ó 156 y las variantes dobles con sustituciones en los residuos 36 y 155 mostraron resistencia cruzada a todos los inhibidores de la proteasa evaluados, con una gran diversidad de sensibilidades. Todas las variantes virales resistentes a telaprevir estudiadas siguieron siendo totalmente sensibles a interferón-alfa, ribavirina e inhibidores representativos de la polimerasa del VHC, nucleósidos y no nucleósidos, en el sistema de replicones. No existen datos clínicos sobre el retratamiento en pacientes sin respuesta al tratamiento con un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC, como telaprevir, ni tampoco sobre ciclos repetidos de tratamiento con telaprevir.

#### Datos virológicos procedentes de ensayos clínicos

En ensayos clínicos de fase 2 y 3 de telaprevir, las variantes predominantes con resistencia al telaprevir en pacientes no tratados anteriormente y en pacientes con fracaso a un tratamiento previo, fueron raras en el período basal (antes del tratamiento) (V36M, T54A y R155K < 1% y T54S 2,7%). La resistencia basal predominante a telaprevir no resta eficacia al tratamiento con telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina. El impacto de las variantes predominantes resistentes a telaprevir en el período basal es probablemente mayor en pacientes con una respuesta pobre a interferón, como son los pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo.

Un total de 215 de los 1.169 pacientes tratados con un régimen de T12/PR en un ensayo clínico de fase 3 presentaron fracaso viral durante el tratamiento (n = 125) o recaída (n = 90). De acuerdo con los análisis de secuenciación poblacional del VHC en esos 215 pacientes, se detectaron variantes del VHC resistentes a telaprevir en 105 (84%) fracasos virales y en 55 (61%) pacientes con recaída, y la variante salvaje del virus se detectó en 15 (12%) pacientes con fracaso viral y en 24 (27%) pacientes con recaída. En 16 (7%) pacientes no se disponía de los datos de secuenciación del VHC. Los análisis de secuencias de variantes virales resistentes a telaprevir identificaron mutaciones en 4 posiciones en la región de la proteasa NS3-4A, lo que es compatible con el mecanismo de acción del telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T y A156S/T/V). En el ensayo clínico de fase 3 C211, no hubo diferencia en el tipo de variantes virales emergentes entre los pacientes que recibieron telaprevir a dosis de 1.125 mg dos veces al día (b.i.d.) y los pacientes que recibieron telaprevir 750 mg cada 8 horas (c8h). Una proporción similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían variantes resistentes a telaprevir en el momento del fracaso. El fracaso viral durante el tratamiento con telaprevir se asoció de forma predominante a variantes virales con un mayor nivel de resistencia, y la recaída se asoció sobre todo a variantes virales con un nivel más bajo de resistencia o con la variante salvaje del virus.

En los pacientes con el genotipo 1a del VHC predominaron las variantes V36M y R155K en solitario y en combinación, mientras que en los pacientes con el genotipo 1b del VHC predominaron las variantes V36A, T54A/S y A156S/T/V. Esta diferencia probablemente se deba a la mayor barrera genética para las mutaciones V36M y R155K en el genotipo 1b que en el genotipo 1a. En los pacientes tratados con telaprevir, el fracaso viral durante el tratamiento fue más frecuente con el genotipo 1a que con el genotipo 1b, y más frecuente en pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo que en otros grupos de pacientes (pacientes previamente no tratados, pacientes con recaída tras un tratamiento previo, pacientes con respuesta parcial previa; ver sección 5.1, Experiencia clínica, Eficacia en Adultos Tratados anteriormente).

En el estudio HPC3008 el perfil de resistencia observado en pacientes coinfectados VHC/VIH-1 fue similar al perfil de resistencias en los pacientes mono-infectados por el VHC.

El perfil de resistencia observado en el Estudio HPC3006 en pacientes infectados por el VHC-1 *naïve* y previamente tratados receptores de trasplante hepático quienes estaban en un régimen estable con inmunosupresores tacrólimus o ciclosporina A fue similar al perfil de resistencia en los pacientes infectados por el VHC sin trasplante hepático.

El análisis del seguimiento de los pacientes tratados con INCIVO que no alcanzaron una RVS demostró que la población de la variante salvaje del virus aumentaba y que la población de variantes virales resistentes a telaprevir se hacía indetectable con el tiempo después de finalizar el tratamiento con telaprevir. Según los datos combinados de 255 pacientes con o sin un tratamiento anterior en los ensayos de fase 3, 108, 111 y C216, en los que aparecieron variantes virales resistentes a telaprevir durante el tratamiento, 152 (60%) pacientes dejaron de presentar variantes virales resistentes detectadas mediante secuenciación poblacional (mediana de 10 meses de seguimiento). De las 393 variantes virales resistentes detectadas en los 255 pacientes, el 68% de la variante NS3-36, el 84% de la variante NS3-54, el 59% de la variante NS3-155, el 86% de la variante NS3-156 y el 52% de la variante NS3-36M+NS3-155K dejaron de detectarse.

En un estudio de seguimiento de 98 pacientes previamente no tratados y pacientes con fracaso al tratamiento previo, que fueron tratados con un régimen de INCIVO en un ensayo de fase 2 o de fase 3 y no consiguieron una RVS, dejaron de detectarse variantes virales resistentes a telaprevir en el 85% (83/98) de los pacientes (mediana de 27,5 meses de seguimiento). El análisis de secuenciación clonal de un subgrupo de pacientes con VHC de tipo salvaje detectado mediante secuenciación poblacional (n=20), en el que se comparó la frecuencia de variantes virales resistentes antes de comenzar el tratamiento con telaprevir y durante el seguimiento, demostró que la población de variantes del VHC en todos los pacientes volvía a los niveles anteriores al tratamiento. La mediana de tiempo para que las variantes resistentes a telaprevir llegaran a ser indetectables por secuenciación poblacional fue mayor para las variantes NS3-36 (6 meses), NS3-155 (9 meses) y NS3-36M+NS3-155K (12 meses) observadas predominantemente en pacientes con genotipo 1a que para las variantes NS3-54 (2 meses) y NS3-156 (3 meses) predominantemente observadas en pacientes con genotipo 1b.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de INCIVO en pacientes con hepatitis C crónica (genotipo 1) fueron evaluadas en cuatro ensayos de fase 3: de ellos 3 se realizaron en pacientes no tratados anteriormente y el cuarto se realizó en pacientes tratados anteriormente (con recaída, con respuesta parcial y con respuesta nula). Los pacientes de esos ensayos 108, 111 y C216, presentaban enfermedad hepática compensada, ARN-VHC detectable e histopatología hepática compatible con hepatitis C crónica. A no ser que se indicara otra cosa, se administró INCIVO en dosis de 750 mg cada 8 horas (c8h), la dosis de peginterferón alfa-2a fue de 180 µg/semana y la dosis de ribavirina fue de 1.000 mg/día (pacientes con peso < 75 kg) o de 1.200 mg/día (pacientes con peso ≥ 75 kg). Los valores de ARN-VHC en plasma se midieron utilizando el test COBAS® TaqMan® (versión 2.0) para el VHC, que se usa con el sistema *High Pure System*. El análisis tenía un límite inferior de cuantificación de 25 UI/ml.

En la descripción de los resultados de los estudios de fase 3, estudio 108, 111, y C216, la RVS, considerada como curación viral, fue definida considerando los datos de ARN-VHC en la visita de la semana 12 del estudio, usando la última medición realizada durante el intervalo de esa visita. En el caso de ausencia de datos dentro del intervalo de la semana 72, se utilizó el último dato de ARN-VHC disponible a partir de la semana 12 de seguimiento. Se usó el límite de cuantificación de 25 UI/ml para determinar la RVS.

En la descripción de los objetivos principales del ensayo clínico de fase 3 C211, HPC3008 y HPC3006, la tasa de RVS12, considerada como curación viral, fue definida tomando los valores de ARN-VHC por debajo del límite de cuantificación (25 UI/ml) de la última medición realizada en el intervalo de la visita de 12 semanas después de la fecha prevista como final de tratamiento.

#### Eficacia en adultos previamente no tratados

##### Ensayo C211

El ensayo C211 fue un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, abierto, realizado en pacientes *naïve* y que fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento: INCIVO 750 mg cada 8 horas

[T12(c8h)/PR] o INCIVO 1.125 mg dos veces al día [T12(b.i.d.)/PR] en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina. El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad entre la pauta T12(b.i.d.)/PR y T12(c8h)/PR. Todos los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento con INCIVO en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina. En la semana 12, la dosis de INCIVO finalizó y los pacientes continuaron con el tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina. La duración total del tratamiento dependió de la respuesta viral intra-tratamiento de cada paciente. Si un paciente alcanzaba carga viral (ARN-VHC) indetectable (diana no detectada) en la semana 4, la duración total del tratamiento era de 24 semanas. De lo contrario, la duración total del tratamiento era de 48 semanas.

Los 740 pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 51 años (rango: 18 a 70); el 60% de los pacientes eran varones; el 21% tenía un índice de masa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; el 5% eran de raza negra; el 2% eran asiáticos; el 85% tenían valores basales de ARN-VHC  $\geq 800.000 \text{ UI/ml}$ ; 15% tenían fibrosis en puentes; el 14% tenían cirrosis; el 57% tenían genotipo 1a del VHC; y el 43% tenían genotipo 1b de VHC.

La tasa de RVS12 para el grupo T12(b.i.d.)/PR fue del 74% (274/369) frente al 73% (270/371) en el grupo T12(c8h)/PR con un intervalo de confianza del 95% de la diferencia: -4,9% a 12,9%. El límite inferior del IC del 95% (-4,9%) fue mayor que el margen predefinido de no inferioridad de -11% y por lo tanto, se demostró la no inferioridad de T12(b.i.d.)/PR frente a T12(c8h)/PR. La Tabla 5 muestra las tasas de respuesta para el grupo T12(b.i.d.)/PR y para el grupo T12(c8h)/PR.

| <b>Tabla 5: Tasas de respuesta: Ensayo C211</b>                                                |                                               |                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Resultado del tratamiento</b>                                                               | <b>T12(b.i.d.)/PR<br/>N = 369<br/>% (n/N)</b> | <b>T12(c8h)/PR<br/>N = 371<br/>% (n/N)</b> |
| <b>RVS12</b>                                                                                   | 74% (274/369)                                 | 73% (270/371)                              |
| ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 <sup>a</sup>                          | 69% (256/369)                                 | 67% (250/371)                              |
| ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 y 12                                  | 66% (244/369)                                 | 63% (234/371)                              |
| RVS en pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12           | 89% (218/244)                                 | 89% (209/234)                              |
| RVS en pacientes que no tuvieron ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 y 12 | 45% (56/125)                                  | 45% (61/137)                               |
| <b>Pacientes sin RVS</b>                                                                       | 26% (95/369)                                  | 27% (101/371)                              |
| Fracaso virológico <sup>b</sup>                                                                | 10% (38/369)                                  | 10% (36/371)                               |
| Recaída <sup>c</sup>                                                                           | 8% (23/300)                                   | 6% (19/293)                                |
| Otros <sup>d</sup>                                                                             | 9% (34/369)                                   | 12% (46/371)                               |

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg dos veces al día durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas;

T12(c8h)/PR: INCIVO 750 mg cada 8 horas durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas.

<sup>a</sup> Pacientes con una duración total de tratamiento planificada de 24 semanas.

<sup>b</sup> Fracaso virológico incluye a pacientes que durante el tratamiento cumplen con las reglas de parada definidas en el protocolo y/o tuvieron un rebrote viral.

<sup>c</sup> Recaída se define como alcanzar menos de 25 UI/ml al final del tratamiento planificado pero que en el último análisis llevado a cabo dentro del intervalo de visita de seguimiento de la RVS alcanza un valor de ARN-VHC  $\geq 25 \text{ UI/ml}$ . Cuando se calcula la tasa de recaída, el denominador representa el número de pacientes con respuesta al final del tratamiento, es decir (ARN-VHC  $< 25 \text{ UI/ml}$ ).

<sup>d</sup> Otros incluye a los pacientes con ARN-VHC detectable al final del tratamiento planificado, pero que no tuvieron rebrote viral, y pacientes en los que falta la evaluación de la RVS durante la fase de seguimiento planificada.

La tabla 6 muestra las tasas de RVS en función del genotipo IL28B y el estadio basal de fibrosis.

| <b>Tabla 6: Tasas de RVS para cada subgrupo de pacientes: Ensayo C211</b> |                                               |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Subgrupo</b>                                                           | <b>T12(b.i.d.)/PR<br/>N = 369<br/>% (n/N)</b> | <b>T12(q8h)/PR<br/>N = 371<br/>% (n/N)</b> |
| Genotipo IL28B                                                            |                                               |                                            |
| CC                                                                        | 92% (97/105)                                  | 87% (92/106)                               |
| CT                                                                        | 67% (139/206)                                 | 68% (141/208)                              |
| TT                                                                        | 66% (38/58)                                   | 65% (37/57)                                |
| Fibrosis hepática basal                                                   |                                               |                                            |
| Ausencia de fibrosis o fibrosis mínima                                    | 80% (138/172)                                 | 79% (140/177)                              |
| Fibrosis portal                                                           | 79% (75/95)                                   | 80% (68/85)                                |
| Fibrosis en puente                                                        | 67% (32/48)                                   | 64% (38/59)                                |
| Cirrosis                                                                  | 54% (29/54)                                   | 49% (24/49)                                |

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg dos veces al día durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg cada 8 horas durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas

#### Ensayo 108 (ADVANCE)

El ensayo 108 fue un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y realizado en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento anteriormente. Se administró INCIVO durante las primeras 8 semanas de tratamiento (régimen T8/PR) o las primeras 12 semanas de tratamiento (régimen T12/PR) en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas. Los pacientes con un ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 recibieron tratamiento durante un total de 24 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina, y los pacientes con un ARN-VHC detectable (diana no detectada) en las semanas 4 ó 12 recibieron 48 semanas de tratamiento total con peginterferón alfa-2a y ribavirina. El tratamiento control (placebo/PR) tuvo una duración fija de 48 semanas, administrándose placebo de telaprevir durante las primeras 12 semanas, y peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas.

Los 1.088 pacientes reclutados para el ensayo tenían una mediana de edad de 49 años (intervalo: 18 a 69); el 58% de los pacientes eran varones; el 23% tenían un índice de masa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , el 9% eran de raza negra; el 11% eran de raza hispana o latinos; el 77% presentaban valores basales del ARN-VHC  $\geq 800.000 \text{ UI/ml}$ ; el 15% fibrosis en puente; el 6% cirrosis; el 59% el genotipo 1a del VHC; y el 40% el genotipo 1b del VHC.

La tasa de RVS en el grupo T8/PR fue del 72% (261/364) ( $P < 0,0001$  frente al grupo de placebo/PR48). La Tabla 7 muestra las tasas de respuesta con el régimen recomendado de T12/PR y con placebo/PR48.

| <b>Tabla 7: Tasas de respuesta: Ensayo 108</b>                                |                                         |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Resultado del tratamiento</b>                                              | <b>T12/PR<br/>N = 363<br/>n/N (%)</b>   | <b>Placebo/PR48<br/>N = 361<br/>n/N (%)</b> |
| <b>RVS*</b>                                                                   | 79% (285/363)<br>(74%-83%) <sup>b</sup> | 46% (166/361)<br>(41%-51%) <sup>b</sup>     |
| <b>ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 (eRVR)</b> | 58% (212/363)                           | 8% (29/361)                                 |
| RVS en los pacientes con eRVR                                                 | 92% (195/212)                           | 93% (27/29)                                 |
| <b>Sin eRVR</b>                                                               | 42% (151/363)                           | 92% (332/361)                               |
| RVS en los pacientes sin eRVR                                                 | 60% (90/151)                            | 42% (139/332)                               |
| <b>ARN-VHC &lt; 25 UI/ml al final de tratamiento</b>                          | 82% (299/363)                           | 62% (225/361)                               |
| <b>Recaída</b>                                                                | 4% (13/299)                             | 26% (58/225)                                |

T12/PR: INCIVO durante 12 semanas combinado con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas;

Placebo/PR: placebo durante 12 semanas combinado con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

<sup>a</sup> P < 0,0001; T12/PR en comparación con placebo/PR48. La diferencia en las tasas de RVS (intervalo de confianza del 95%) entre los grupos de T12/PR y placebo/PR fue de 33 (26-39).

<sup>b</sup> intervalo de confianza del 95%

Las tasas de RVS fueron más altas (diferencia absoluta de al menos un 28%) en el grupo de T12/PR que en el grupo de placebo/PR48 en distintos subgrupos según sexo, edad, raza, etnia, índice de masa corporal, subtipo del genotipo del VHC, valor basal de ARN-VHC (< 800.000, ≥ 800.000 UI/ml), y estadio de fibrosis hepática. En la tabla 8 se muestran las tasas de RVS para distintos subgrupos de pacientes.

| <b>Tabla 8: Tasas de RVS para distintos subgrupos de pacientes: Ensayo 108</b> |               |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| <b>Subgrupo</b>                                                                | <b>T12/PR</b> | <b>Placebo/PR</b> |
| Varones                                                                        | 78% (166/214) | 46% (97/211)      |
| Entre 45 y ≤ 65 años de edad                                                   | 73% (157/214) | 39% (85/216)      |
| Negros                                                                         | 62% (16/26)   | 29% (8/28)        |
| Hispanos latinos                                                               | 77% (27/35)   | 39% (15/38)       |
| IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>                                                     | 73% (56/77)   | 44% (38/87)       |
| ARN-VHC basal ≥ 800.000 UI/ml                                                  | 77% (215/281) | 39% (109/279)     |
| Genotipo 1a del VHC                                                            | 75% (162/217) | 43% (90/210)      |
| Genotipo 1b del VHC                                                            | 84% (119/142) | 51% (76/149)      |
| Fibrosis hepática basal                                                        |               |                   |
| Ausencia de fibrosis, fibrosis mínima o fibrosis portal                        | 82% (237/290) | 49% (140/288)     |
| Fibrosis en puente                                                             | 63% (33/52)   | 35% (18/52)       |
| Cirrosis                                                                       | 71% (15/21)   | 38% (8/21)        |

T12/PR: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas;

Placebo/PR: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

### Ensayo 111 (ILLUMINATE)

El ensayo 111 fue un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto realizado en pacientes no tratados anteriormente. El ensayo se diseñó para comparar las tasas de RVS en los pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 que fueron tratados con INCIVO durante 12 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante un total de 24 semanas (régimen T12/PR24) ó 48 semanas (régimen T12/PR48). Los pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 fueron aleatorizados en la semana 20 a recibir tratamiento durante 24 ó 48 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina. El criterio de valoración principal fue una evaluación de no inferioridad, con un margen de -10,5% para la comparación del tratamiento durante 24 semanas frente al tratamiento durante 48 semanas en los pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12.

Los 540 pacientes seleccionados tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 70); el 60% de los pacientes eran varones; el 32% tenían un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; el 14% eran de raza negra; el 10% eran de raza hispana o latinos; el 82% tenían valores basales de ARN-VHC > 800.000 UI/ml; el 16% fibrosis en puente; el 11% cirrosis; el 72% el genotipo 1a del VHC; y el 27% el genotipo 1b del VHC.

Un total de 352 pacientes (65%) tenían ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12. En la Tabla 9 se muestran las tasas de respuesta. En los pacientes con un ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12, no se apreció ningún beneficio adicional cuando el tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina se prolongó a 48 semanas (diferencia en las tasas de RVS del 2%; intervalo de confianza del 95%: -4%, 8%).

| <b>Tabla 9: Tasas de respuesta: Ensayo 111</b>        |                                                                                      |                                         |                                                             |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                       | <b>Pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12</b> |                                         | <b>T12/PR<br/>Todos los pacientes<sup>a</sup><br/>N=540</b> |
| <b>Resultado del tratamiento</b>                      | <b>T12/PR24<br/>N = 162</b>                                                          | <b>T12/PR48<br/>N = 160</b>             |                                                             |
| <b>RVS</b>                                            | 92% (149/162)<br>(87%-96%) <sup>b</sup>                                              | 90% (144/160)<br>(84%-94%) <sup>b</sup> | 74% (398/540)<br>(70%-77%) <sup>b</sup>                     |
| <b>ARN-VHC &lt; 25 UI/ml al final del tratamiento</b> | 98% (159/162)                                                                        | 93% (149/160)                           | 79% (424/540)                                               |
| <b>Recaída</b>                                        | 6% (10/159)                                                                          | 1% (2/149)                              | 4% (19/424)                                                 |

T12/PR24: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 semanas;

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

<sup>a</sup> Todos los pacientes incluye los 322 pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 y los otros 218 pacientes tratados en el ensayo (118 con ARN-VHC detectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12, y 100 que se retiraron del ensayo antes de la semana 20, cuando se realizó la aleatorización).

<sup>b</sup> Intervalo de confianza del 95%

La tasa de RVS en los pacientes de raza negra fue de 62% (45/73). En la Tabla 10 se muestran las tasas de RVS según el estadio de fibrosis hepática basal.

| <b>Tabla 10: Tasas de RVS según el estadio de fibrosis hepática basal: Ensayo 111</b> |                                                                                      |                 |                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
|                                                                                       | <b>Pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12</b> |                 | <b>T12/PR<br/>Todos los pacientes<sup>a</sup></b> |
| <b>Subgrupo</b>                                                                       | <b>T12/PR24</b>                                                                      | <b>T12/PR48</b> |                                                   |
| Ausencia de fibrosis, fibrosis mínima o fibrosis portal                               | 96% (119/124)                                                                        | 91% (115/127)   | 77% (302/391)                                     |
| Fibrosis en puente                                                                    | 95% (19/20)                                                                          | 86% (18/21)     | 74% (65/88)                                       |
| Cirrosis                                                                              | 61% (11/18)                                                                          | 92% (11/12)     | 51% (31/61)                                       |

T12/PR24: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 semanas;

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

<sup>a</sup> Todos los pacientes incluye los 322 pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 y los otros 218 pacientes tratados en el ensayo (118 con ARN-VHC detectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12, y 100 que se retiraron del ensayo antes de la semana 20, cuando se realizó la aleatorización)

### Eficacia en adultos tratados previamente

#### Ensayo C216 (REALIZE)

El ensayo C216 fue un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que no lograron una RVS tras un tratamiento previo con peginterferón alfa-2a y ribavirina o con peginterferón alfa-2b y ribavirina. En el estudio participaron pacientes con recaída tras un tratamiento previo (pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento con un régimen basado en interferón pegilado, pero con ARN-VHC detectable 24 semanas después de finalizar el tratamiento) y pacientes no respondedores a un tratamiento previo (pacientes con niveles detectables de ARN-VHC durante o al final de un ciclo previo de por lo menos 12 semanas de tratamiento). La población de pacientes no respondedores se puede dividir en dos subgrupos: pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo (reducción igual o superior a  $2 \log_{10}$  del ARN-VHC en la semana 12, pero sin alcanzar valores indetectables del ARN-VHC al final del tratamiento con peginterferón y ribavirina) y pacientes con respuesta nula previa (reducción inferior a  $2 \log_{10}$  del ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento previo con peginterferón y ribavirina).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 a uno de tres grupos de tratamiento: inicio simultáneo (T12/PR48): INCIVO desde el día 1 y hasta la semana 12; inicio diferido (T12(ID)/PR48): INCIVO desde la semana 5 y hasta la semana 16; Placebo/PR48: placebo hasta la semana 16. Todos los regímenes terapéuticos incluyeron tratamiento durante 48 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Los 662 pacientes seleccionados tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 21 a 70); el 70% de los pacientes eran varones; el 26% tenían un índice de masa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; el 5% eran de raza negra; el 11% eran de raza hispana o latinos; el 89% tenían valores de ARN-VHC basal  $> 800.000 \text{ UI/ml}$ ; el 22% tenían fibrosis en puente, el 26% tenían cirrosis; el 54% tenían el genotipo 1a del VHC; y el 46% tenían el genotipo 1b del VHC.

Las tasas de RVS en el grupo de T12(ID)/PR fueron del 88% (124/141) en los pacientes con recaída previa, el 56% (27/48) en los pacientes con respuesta parcial previa y el 33% (25/75) en los pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo. En la tabla 11 se muestran las tasas de respuesta en los grupos de inicio simultáneo recomendado (T12/PR48) y placebo/PR48.

| <b>Tabla 11: Tasas de respuesta: Ensayo C216</b>                           |                                         |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Resultado del tratamiento</b>                                           | <b>T12/PR48<br/>% (n/N)</b>             | <b>Placebo/PR48<br/>% (n/N)</b>       |
| <b>RVS</b>                                                                 |                                         |                                       |
| Pacientes con recaída al tratamiento previo <sup>a</sup>                   | 84% (122/145)<br>(77%-90%) <sup>b</sup> | 22% (15/68)<br>(13%-34%) <sup>b</sup> |
| Pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo <sup>a</sup>         | 61% (30/49)<br>(46%-75%) <sup>b</sup>   | 15% (4/27)<br>(4%-34%) <sup>b</sup>   |
| Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo <sup>a</sup>            | 31% (22/72)<br>(20%-43%) <sup>b</sup>   | 5% (2/37)<br>(1%-18%) <sup>b</sup>    |
| <b>ARN-VHC <math>&lt; 25 \text{ UI/ml}</math> al final del tratamiento</b> |                                         |                                       |
| Pacientes con recaída al tratamiento previo                                | 87% (126/145)                           | 63% (43/68)                           |
| Pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo                      | 73% (36/49)                             | 15% (4/27)                            |
| Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo                         | 39% (28/72)                             | 11% (4/37)                            |
| <b>Recaída</b>                                                             |                                         |                                       |
| Pacientes con recaída al tratamiento previo                                | 3% (4/126)                              | 63% (27/43)                           |
| Pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo                      | 17% (6/36)                              | 0% (0/4)                              |
| Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo                         | 21% (6/28)                              | 50% (2/4)                             |

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas seguido de placebo durante 4 semanas, en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas;

Placebo/PR48: placebo durante 16 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

<sup>a</sup>  $P < 0,001$ ; T12/PR frente a placebo/PR48. La diferencia en las tasas de RVS (intervalo de confianza del 95%) entre los grupos de T12/PR y placebo/PR fueron del 63 (51-74) en los pacientes con recaída previa, 46 (27-66) en los pacientes con respuesta parcial previa y 26 (13-39) en los pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo.

<sup>b</sup> Intervalo de confianza del 95%.

En todas las poblaciones del ensayo (pacientes con recaída previa, respuesta parcial previa y con respuesta nula previa), las tasas de RVS fueron mayores en el grupo T12/PR que en el grupo de placebo/PR48 en todos los subgrupos según sexo, edad, raza, etnia, índice de masa corporal, subtipo del genotipo del VHC, cifras de ARN-VHC basal y estadio de fibrosis hepática. En la Tabla 12 se muestran las tasas de RVS según el estadio de fibrosis hepática.

| <b>Tabla 12: Tasas de RVS según el estadio de fibrosis hepática basal: Ensayo C216</b> |               |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|
| <b>Estadio de fibrosis hepática</b>                                                    | <b>T12/PR</b> | <b>Placebo/PR48</b> |
| <b>Pacientes con recaída previa</b>                                                    |               |                     |
| Fibrosis o fibrosis portal mínima o inexistente                                        | 84% (68/81)   | 32% (12/38)         |
| Fibrosis en puente                                                                     | 86% (31/36)   | 13% (2/15)          |
| Cirrosis                                                                               | 82% (23/28)   | 7% (1/15)           |
| <b>Pacientes con respuesta parcial previa</b>                                          |               |                     |
| Fibrosis o fibrosis portal mínima o inexistente                                        | 79% (19/24)   | 18% (3/17)          |
| Fibrosis en puente                                                                     | 71% (5/7)     | 0 (0/5)             |



|                                                             |            |            |
|-------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Cirrosis                                                    | 33% (6/18) | 20% (1/5)  |
| <b>Pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo</b> |            |            |
| Fibrosis o fibrosis portal mínima o inexistente             | 31% (9/29) | 6% (1/18)  |
| Fibrosis en puente                                          | 47% (8/17) | 0 (0/9)    |
| Cirrosis                                                    | 19% (5/26) | 10% (1/10) |

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas seguido de placebo durante 4 semanas, en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas;

Placebo/PR48: placebo durante 16 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

En la tabla 13 se muestran las tasas de RVS según la respuesta en la semana 4 (reducción  $< 1 \log_{10}$  o  $\geq 1 \log_{10}$  en el ARN-VHC) para los pacientes con respuesta parcial a un tratamiento previo y con respuesta nula a un tratamiento previo en el grupo de T12(ID)/PR.

| <b>Tabla 13: Tasas de RVS según la respuesta en la semana 4 (reducción <math>&lt; 1 \log_{10}</math> o <math>\geq 1 \log_{10}</math> en el grupo de T12 (ID)/PR48: Ensayo C216</b> |                                                                                 |                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Respuesta a un tratamiento previo</b>                                                                                                                                           | <b>T12(ID)/PR<br/>% (n/N)<sup>a</sup></b>                                       |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                    | <b>reducción <math>&lt; 1 \log_{10}</math> en el<br/>ARN-VHC en la semana 4</b> | <b>reducción <math>\geq 1 \log_{10}</math> en el<br/>ARN-VHC en la semana 4</b> |
| <b>Pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo</b>                                                                                                                       | 56% (10/18)                                                                     | 63% (17/27)                                                                     |
| <b>Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo</b>                                                                                                                          | 15% (6/41)                                                                      | 54% (15/28)                                                                     |

<sup>a</sup> incluye solo datos de pacientes con ARN-VHC disponible en la semana 4

#### Ensayos 106 y 107

El ensayo 106 fue un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que no habían respondido a un tratamiento previo con peginterferón alfa-2a y ribavirina o con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Entre los pacientes con recaída previa en el grupo de tratamiento T12/PR24 y con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) a las 4 y 12 semanas de tratamiento, la tasa de RVS fue del 89% (25/28) y la tasa de recaída fue del 7%.

El ensayo 107 fue un estudio de extensión abierto en los pacientes tratados en el grupo control (placebo, peginterferón alfa-2a y ribavirina) de un estudio de fase 2 de telaprevir y que no habían conseguido una RVS en el estudio de fase 2. Entre los pacientes que ya habían presentado recaída en el grupo de tratamiento T12/PR24 y con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 y 12 de tratamiento, la tasa de RVS fue del 100% (24/24).

#### Uso de peginterferón alfa 2a o 2b

En el ensayo C203 de fase 2a, abierto y aleatorizado realizado en pacientes previamente no tratados se compararon dos tipos de peginterferón alfa (2a y 2b).

Todos los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas con INCIVO en combinación con el tratamiento estándar de peginterferón alfa/ribavirina. Se aleatorizó a los pacientes a uno de 4 grupos de tratamiento:

- INCIVO 750 mg cada 8 horas con peginterferón alfa-2a 180 µg/semana y ribavirina 1.000 ó 1.200 mg/día
- INCIVO 750 mg cada 8 horas con peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana y ribavirina 800 ó 1.200 mg/día
- INCIVO 1.125 mg cada 12 horas con peginterferón alfa-2a 180 µg/semana y ribavirina 1.000 ó 1.200 mg/día
- INCIVO 1.125 mg cada 12 horas con peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana y ribavirina 800 ó 1.200 mg/día

El peginterferón alfa-2a/peginterferón alfa-2b y la ribavirina se utilizaron según la correspondiente Ficha Técnica. En la semana 12 finalizaba la administración de INCIVO y los pacientes continuaban sólo con el tratamiento estándar. El 73,8% (59/80) de los pacientes en el grupo agregado de

peginterferón alfa-2a cumplieron los criterios (ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 y hasta la semana 20) para la reducción de la duración del tratamiento a 24 semanas con peginterferón/ribavirina, frente al 61,7% (50/81) de los pacientes en el grupo agregado de peginterferón alfa-2b.

| <b>Tabla 14: Tasas de respuesta agregadas: Estudio C208</b> |                                                       |                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                             | <b>T12P(2a)R48</b><br><b>N = 80</b><br><b>(%) n/N</b> | <b>T12P(2b)R48</b><br><b>N = 81</b><br><b>(%) n/N</b> |
| <b>Resultado del tratamiento</b>                            |                                                       |                                                       |
| RVS <sup>a</sup>                                            | 83,8 (67/80)                                          | 81,5 (66/81)                                          |
| Rebrote viral                                               | 5 (4/80)                                              | 12,3 (10/81)                                          |
| Recaída                                                     | 8,1 (6/74 <sup>b</sup> )                              | 4,2 (3/71 <sup>b</sup> )                              |

T12P(2a)R48: INCIVO durante 12 semanas en tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 o 48 semanas

T12P(2b)R48: INCIVO durante 12 semanas en tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina durante 24 o 48 semanas

<sup>a</sup> Intervalo de confianza del 95% para la diferencia era (-10,8, 12,1)

<sup>b</sup> El denominador era el número de pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) al final del tratamiento

### Datos de eficacia a largo plazo

#### Ensayo 112 (EXTEND)

Un ensayo de seguimiento durante 3 años de los pacientes que consiguieron una RVS con un tratamiento basado en INCIVO reveló que > 99% (122/123) de los pacientes mantuvieron su estado de RVS durante todo el período de seguimiento disponible (mediana de la duración de 22 meses).

### Eficacia en adultos con coinfección por el VHC/VIH-1

#### Estudio 110

El estudio 110 fue un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo en pacientes con coinfección crónica por VHC genotipo 1 y VIH que eran *naïve* al tratamiento para la hepatitis C. Tanto los pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral (recuento de CD4  $\geq$  500 células/mm<sup>3</sup>), como los que tenían un control estable del VIH (ARN-VIH < 50 copias/ml, recuento de CD4  $\geq$  300 células/mm<sup>3</sup>) fueron tratados con efavirenz o atazanavir/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina o lamivudina. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 12 semanas de tratamiento con INCIVO (750 mg cada 8 horas si tomaban conjuntamente atazanavir/ritonavir, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina o lamivudina; O 1.125 mg cada 8 horas si tomaban conjuntamente efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina) o placebo. Todos los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. Cincuenta y cinco de los 60 pacientes recibieron ribavirina a dosis fijas de 800 mg/día y los otros 5 recibieron dosis de ribavirina en función de su peso. En la basal, 3 (8%) pacientes tenían fibrosis en puente y 2 (5%) tenían cirrosis en el brazo T12/PR48. En el brazo Placebo/PR en la basal, 2 (9%) pacientes tenían fibrosis en puente y ninguno tenía cirrosis. La tabla 15 muestra las tasas de respuesta para los brazos T12/PR48 y Placebo/PR. La tasa de respuesta en el brazo Placebo/PR fue más alta que la observada en otros ensayos clínicos de biterapia con peginterferón (RVS en controles histórico: < 36%).

| <b>Tabla 15: Tasas de respuesta: Estudio 110</b>      |                                   |                                     |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Resultado del tratamiento</b>                      | <b>T12/PR48</b><br><b>% (n/N)</b> | <b>Placebo/PR</b><br><b>% (n/N)</b> |
| Tasa global de RVS12 <sup>a</sup>                     | 74% (28/38)                       | 45% (10/22)                         |
| Pacientes en tratamiento con efavirenz                | 69% (11/16)                       | 50% (4/8)                           |
| Pacientes en tratamiento con atazanavir/ritonavir     | 80% (12/15)                       | 50% (4/8)                           |
| Pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral | 71% (5/7)                         | 33% (2/6)                           |

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; Pbo/PR: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

<sup>a</sup> ARN-VHC < 25 UI/ml en la semana 12 del período de seguimiento

### Estudio HPC3008

El estudio HPC3008 fue un estudio abierto, fase 3b llevado a cabo en pacientes con coinfección crónica por el genotipo 1 del VHC y el VIH-1, que no habían sido tratados previamente para la hepatitis C (*naïve*) o que no habían alcanzado RVS con un tratamiento previo basado en peginterferón alfa (2a o 2b) y ribavirina (incluidos los pacientes con recaída previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa). Se requería que los pacientes presentaran un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml y un recuento de CD4 > 300 células/mm<sup>3</sup> en la fase de screening. Los pacientes recibieron INCIVO a la dosis de 750 mg cada 8 horas, excepto los pacientes en tratamiento basado en efavirenz quienes recibieron INCIVO a la dosis de 1.125 mg cada 8 horas. Los pacientes no tratados (*naïve*) y con recaída previa que no eran cirróticos y alcanzaron una respuesta virológica rápida extendida (eRVR) recibieron 12 semanas de tratamiento con INCIVO más peginterferón alfa-2a y ribavirina seguido de 12 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina (duración total de tratamiento de 24 semanas). Los pacientes no tratados (*naïve*) y con recaída previa que no alcanzaron eRVR, los pacientes con respuesta parcial previa, con respuesta nula previa, y todos los pacientes cirróticos recibieron 12 semanas de tratamiento con INCIVO más peginterferón alfa-2a y ribavirina seguido de 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina (duración total de tratamiento de 48 semanas). Todos los pacientes recibieron ribavirina a una dosis fija de 800 mg/día. Los regímenes de tratamiento antirretroviral incluían efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirina, o darunavir/ritonavir en combinación con tenofovir o abacavir y lamivudina o emtricitabina.

El objetivo primario del estudio fue valorar la eficacia antiviral de INCIVO, peginterferón alfa-2a, y ribavirina en pacientes coinfectados por el VHC y VIH-1 basándose en la RVS12.

Los 162 pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 46 años (rango: 20 a 67 años); el 78,4% de los pacientes eran varones; el 6,8% de los pacientes tenían un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; el 4,3% eran de raza negra; el 1,9% eran asiáticos; el 37% tenían unos niveles de ARN basales del VHC  $\geq 800.000$  UI/ml; el 17,3% tenían fibrosis en puente; el 13,0% tenían cirrosis; el 65,6% tenían genotipo 1a del VHC; el 33,8% tenían genotipo 1b; el 39,5% (n = 64) eran *naïve* al tratamiento para el VHC; el 17,9% (n = 29) eran recaedores previos; el 11,1% (n = 18) eran respondedores parciales previos; el 31,5% (n = 51) eran respondedores nulos previos. La mediana (rango) del recuento de células CD4 a nivel basal era de 651 (277 a 1.551 células/mm<sup>3</sup>).

La tabla 16 muestra las tasas de respuesta en los pacientes no tratados previamente (*naïve*) y en los pacientes previamente tratados por subgrupo (*naïve* al tratamiento, recaedores previos y no respondedores previos).

| <b>Tabla 16: Resultado del tratamiento en pacientes adultos coinfectados por la infección con el genotipo 1 del VHC y VIH-1 en el Estudio HPC3008)</b> |                                                                                |                                                    |                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resultado del Tratamiento</b>                                                                                                                       | <b>Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>)<br/>N = 64<br/>% (n/N)</b> | <b>Pacientes previamente tratados por Subgrupo</b> |                                                                          |
|                                                                                                                                                        |                                                                                | <b>Pacientes recaedores<br/>N = 29<br/>% (n/N)</b> | <b>Pacientes sin respuesta previa<sup>a</sup><br/>N = 69<br/>% (n/N)</b> |
| <b>RVS12</b>                                                                                                                                           | 64,1% (41/64)                                                                  | 62,1% (18/29)                                      | 49,3% (34/69)                                                            |
| ARN del VHC indetectable (virus no detectado) en las semanas 4 y 12                                                                                    | 57,8% (37/64)                                                                  | 48,3% (14/29)                                      | 42,0% (29/69)                                                            |

|                                                                                                          |               |               |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| RVS en los pacientes con ARN del VHC indetectable (virus no detectado) en las semanas 4 y 12             | 83,8% (31/37) | 92,9% (13/14) | 89,7% (26/29) |
| RVS en los pacientes que no tuvieron ARN del VHC indetectable (virus no detectado) en las semanas 4 y 12 | 37,0% (10/27) | 33,3% (5/15)  | 20,0% (8/40)  |
| <b>Tasas de RVS para los pacientes con o sin cirrosis</b>                                                |               |               |               |
| Pacientes sin cirrosis                                                                                   | 65,5% (38/58) | 61,5% (16/26) | 52,6% (30/57) |
| Pacientes con cirrosis                                                                                   | 50,0% (3/6)   | 66,7% (2/3)   | 33,3% (4/12)  |
| <b>Resultado para los pacientes sin RVS12</b>                                                            |               |               |               |
| Fracaso virológico durante el tratamiento <sup>b</sup>                                                   | 21,9% (14/64) | 3,4% (1/29)   | 37,7% (26/69) |
| Recaída <sup>c</sup>                                                                                     | 8,9% (4/45)   | 5,3% (1/19)   | 8,1% (3/37)   |
| Otros <sup>d</sup>                                                                                       | 7,8% (5/64)   | 31,0% (9/29)  | 8,7% (6/69)   |

<sup>a</sup> Los no respondedores previos incluyen a los respondedores parciales previos y los respondedores nulos previos.

<sup>b</sup> El fracaso virológico durante el tratamiento fue definido como la aplicación de una regla de interrupción de tratamiento por causa virológica y/o tener un rebrote viral ("breakthrough").

<sup>c</sup> La recaída fue definida como un ARN del VHC  $\geq 25$  UI/ml durante el periodo de seguimiento después de tener previamente un ARN del VHC  $< 25$  IU/ml al final del tratamiento previsto y no alcanzar RVS12.

<sup>d</sup> Otros pacientes incluyen a pacientes con ARN del VHC detectable al final del tratamiento pero que no presentaron rebrote viral, y pacientes en los que no se pudo realizar alguna de las determinaciones del ARN del VHC durante el seguimiento previsto.

### Receptores de trasplante hepático

El estudio HPC3006 fue un estudio abierto, Fase 3b en pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1 *naïve* y previamente tratados quienes fueron receptores de trasplante hepático por primera vez y estaban con un régimen estable de inmunosupresión con tacrólimus o ciclosporina A. Ningún paciente tenía cirrosis en el hígado recibido. Los pacientes recibieron INCIVO a la dosis de 750 mg cada 8 horas. Todos los pacientes comenzaron con una dosis de 600 mg/día de ribavirina y 180 µg/semana de peginterferón-2a. Todos los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento con INCIVO más peginterferón alfa-2a y ribavirina seguido de 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina (duración total del tratamiento de 48 semanas).

El objetivo primario del estudio fue valorar la eficacia antiviral de INCIVO, peginterferón alfa-2a, y ribavirina en los receptores de trasplante hepático infectados por el VHC medido por la RVS12.

Los 74 pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 56 años (rango: 43 a 68 años); el 91,9% de los pacientes eran varones; el 24,3% tenía un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; el 1,4% eran de raza negra; el 95,9% tenía unos niveles de ARN basales del VHC  $\geq 800.000$  UI/ml; el 10,8% tenía fibrosis en puente; ninguno tenía cirrosis; el 38,9% tenía genotipo 1a del VHC; el 58,3% tenía genotipo 1b del VHC; el 2,8% tenía genotipo 1d del VHC; el 21,6% tenía el genotipo CC de IL28B; el 54,1% tenía el genotipo CT de IL28B; el 24,3% tenía el genotipo TT de IL28B; el 28,4% (n = 21) eran *naïve* al tratamiento para el VHC; el 71,6% (n = 53) eran pacientes previamente tratados [14,9% (n = 11) eran recaedores previos; el 40,5% (n = 30) eran no respondedores; el 16,2% (n = 12) no pudo ser clasificado]; la mediana de tiempo desde el trasplante hepático fue de 2,5 años (rango: 0,6 a 9,5 años); el 67,6% (n = 50) recibieron tacrólimus; el 32,4% (n = 24) recibió ciclosporina A.

La tabla 17 muestra las tasas de respuesta global en los pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1 *naïve* y previamente tratados receptores de trasplante hepático y por subgrupo (pacientes que recibieron tacrólimus o ciclosporina A).

| <b>Tabla 17: Resultado del tratamiento en pacientes con genotipo 1 del VHC receptores de trasplante hepático (Estudio HPC3006)</b> |                                                                   |                                                                       |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Resultado de tratamiento</b>                                                                                                    | <b>Pacientes que recibieron tacrólimus<br/>N = 50<br/>% (n/N)</b> | <b>Pacientes que recibieron ciclosporina A<br/>N = 24<br/>% (n/N)</b> | <b>Todos los pacientes<br/>N = 74<br/>% (n/N)</b> |
| RVS12                                                                                                                              | 66% (33/50)                                                       | 83% (20/24)                                                           | 72% (53/74)                                       |
| <b>Resultado para los pacientes sin RVS12</b>                                                                                      |                                                                   |                                                                       |                                                   |
| Todos los pacientes                                                                                                                |                                                                   |                                                                       |                                                   |
| Fracaso virológico en tratamiento <sup>a</sup>                                                                                     | 12% (6/50)                                                        | 8% (2/24)                                                             | 11% (8/74)                                        |
| Recaída <sup>b</sup>                                                                                                               | 11% (4/37)                                                        | 0                                                                     | 7% (4/56)                                         |
| Otros <sup>c</sup>                                                                                                                 | 14% (7/50)                                                        | 8% (2/24)                                                             | 12% (9/74)                                        |

<sup>a</sup> El fallo virológico durante el tratamiento se definió cuando se cumplía con la regla de parada virológica o cuando había rebrote virológico. Destacar que las reglas de parada virológica tenidas en cuenta en este análisis de resultados de tratamiento son las reglas de parada actuales, es decir, aquellas derivadas de la disposición y datos de exposición, en contra de las reglas de parada matemáticas, como las derivadas de los datos de ARN del VHC.

<sup>b</sup> La recaída fue definida como tener ARN del VHC detectable desde el final de tratamiento planificado hasta después de un valor previo de ARN del VHC < 25 UI/ml en la fase final del tratamiento para el VHC planificado, y no alcanzando RVS12. El denominador es el número de pacientes con ARN del VHC < 25 UI/ml en el final de tratamiento planificado o evaluación del ARN del VHC omitida al final del tratamiento planificado y ARN del VHC < 25 UI/ml durante el periodo de seguimiento planificado desde el final del tratamiento hacia adelante.

<sup>c</sup> Otros incluye a pacientes con ARN del VHC detectable al final del tratamiento actual pero que no cumplían la definición de fallo virológico durante el tratamiento, y pacientes con una evaluación del ARN del VHC omitida durante la fase de seguimiento planificada.

#### Ensayos clínicos que han examinado el intervalo QT

En dos ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y fármaco activo para evaluar el efecto sobre el intervalo QT, la administración de telaprevir 750 mg cada 8 horas en monoterapia no se asoció a ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTcF. En uno de esos ensayos, se evaluó el tratamiento con 1.875 mg de telaprevir cada 8 horas y el incremento máximo de la media ajustada para el placebo en QTcF fue de 8,0 ms (IC<sub>90%</sub>: 5,1-10,9). Las concentraciones plasmáticas con la dosis de 1.875 mg de telaprevir cada 8 horas utilizada en este ensayo fueron similares a las obtenidas en ensayos anteriores realizados en pacientes infectados por el VHC que recibieron telaprevir 750 mg cada 8 horas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina.

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con INCIVO en uno o más grupos de la población pediátrica con hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de telaprevir se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes con infección crónica por el VHC. Telaprevir se puede administrar por vía oral con alimentos en comprimidos de 375 mg, 1.125 mg dos veces al día (b.i.d.) durante 12 semanas, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Alternativamente, telaprevir se puede administrar por vía oral con alimentos en comprimidos de 375 mg, dosis de 750 mg cada 8 horas (c8h) durante 12 semanas, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La exposición a telaprevir es mayor cuando se administra conjuntamente con peginterferón alfa y ribavirina que cuando se administra solo.

La exposición a telaprevir es comparable cuando se administra en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina o con peginterferón alfa-2b y ribavirina.

### Absorción

Telaprevir se administra por vía oral y se absorbe muy probablemente en el intestino delgado, sin que existan indicios de absorción en el colon. La concentración plasmática máxima tras la administración de una dosis única de telaprevir se alcanza normalmente al cabo de 4 – 5 horas. Los estudios *in vitro* realizados con células humanas Caco-2 han indicado que telaprevir es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P).

La exposición a telaprevir fue similar independientemente de si la dosis total diaria de 2.250 mg era administrada como 750 mg cada 8 horas (c8h) o como 1.125 mg dos veces al día (b.i.d.). En base al modelo farmacocinético poblacional de la exposición en estado estacionario de telaprevir, la razón de la media geométrica de mínimos cuadrados (IC del 90%) de 1.125 mg dos veces al día (b.i.d.) frente a 750 mg cada 8 horas (c8h) fue de 1,08 (1,02; 1,13) para el  $AUC_{24,ss}$ , 0,878 (0,827; 0,930) para el  $C_{trough,ss}$  y 1,18 (1,12; 1,24) para la  $C_{max,ss}$ .

La exposición a telaprevir aumentó un 20% cuando este medicamento se administró después de una comida calórica rica en grasas (56 g de grasas, 928 kcal) en comparación con su administración después de una comida calórica normal (21 g de grasas, 533 kcal). Cuando se comparó con la administración después de una comida calórica normal, la exposición (AUC) disminuyó en un 73% cuando telaprevir se administró con el estómago vacío, en un 26% cuando se administró después de una comida baja en calorías y rica en proteínas (9 g de grasas, 260 kcal) y en un 39% cuando se administró después de una comida pobre en grasas y baja en calorías (3,6 g de grasas, 249 kcal). Por consiguiente, telaprevir debe tomarse con alimentos.

### Distribución

Telaprevir se une a las proteínas del plasma aproximadamente entre un 59% y un 76%. Se une principalmente a la glicoproteína alfa-1 ácida y a la albúmina.

Tras la administración oral, se calculó que el volumen aparente típico de distribución ( $V_d$ ) era de 252 litros, con una variabilidad interindividual del 72,2%.

### Biotransformación

Telaprevir se metaboliza extensamente en el hígado mediante hidrólisis, oxidación y reducción. Se han detectado distintos metabolitos en heces, plasma y orina. Tras la administración de dosis repetidas por vía oral, se observó que los metabolitos principales derivados del telaprevir eran el R-diastereoisómero de telaprevir (30 veces menos activo), el ácido pirazinoico y un metabolito que experimenta reducción en un enlace  $\alpha$ -cetoamídico de telaprevir (no activo).

El CYP3A4 es parcialmente responsable del metabolismo de telaprevir. Otras enzimas también están implicadas en el metabolismo como las aldo-cetoreductasas y otras enzimas proteolíticas. Los estudios con supersomas CYP recombinantes humanos indicaron que telaprevir era un inhibidor de CYP3A4 y se observó que producía una inhibición de ese sistema enzimático dependiente del tiempo y de la concentración en microsomas hepáticos humanos. No se observó inhibición relevante por telaprevir de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP2E1 *in vitro*. No se observó una inducción relevante *in vitro* por telaprevir de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C ni CYP3A. Tras considerar los resultados de los estudios de interacción entre medicamentos (por ejemplo: escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), no se puede descartar la inducción de enzimas metabólicas por telaprevir.

Los estudios *in vitro* demostraron que telaprevir no es un inhibidor de UGT1A9 ni UGT2B7. Los estudios *in vitro* con UGT1A3 recombinante sugieren que telaprevir puede inhibir esta enzima. La importancia clínica de esto es incierta dado que la administración de telaprevir con una única dosis de buprenorfina, un sustrato parcial de UGT1A3, en voluntarios adultos sanos no produjo aumentos en la exposición a buprenorfina. No se ha observado una inhibición relevante de la alcohol deshidrogenasa por telaprevir *in vitro*. Sin embargo, no se probaron concentraciones suficientemente altas como para que la inhibición intestinal pueda ser excluida.

Se observó en los hepatocitos humanos *in vitro* la supresión por telaprevir y VRT-127394 de las enzimas CYP reguladas vía CAR, PXR y receptores nucleares Ah. Los estudios clínicos de interacción entre medicamentos con sustratos de CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 y UGT1A1, UGT2B7 y UGT1A3 indican que no hay impacto clínicamente relevante en la supresión observada *in vitro*. Se desconoce el posible impacto clínico de otras enzimas y transportadores (p. ej., CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATPs) regulados por los mismos receptores nucleares.

#### Transportadores

Los estudios *in vitro* demostraron que telaprevir es un inhibidor de OATP1B1 y OATP2B1.

No se observó una inhibición relevante *in vitro* por telaprevir de los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT2.

Telaprevir es un inhibidor débil *in vitro* de los transportadores de múltiples fármacos y extrusión de toxinas (MATE) MATE1 y MATE2-K con un IC<sub>50</sub> de 28,3 µM y 32,5 µM, respectivamente. Se desconocen actualmente las implicaciones clínicas de estos hallazgos.

#### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de 750 mg de <sup>14</sup>C-telaprevir en sujetos sanos, el 90% de la radioactividad total se recuperó en las heces, la orina y el aire espirado en las 96 horas siguientes a su administración. La mediana de la recuperación de la dosis radiactiva administrada fue de aproximadamente el 82% en las heces, el 9% en el aire exhalado y el 1% en la orina. La contribución de <sup>14</sup>C-telaprevir y VRT-127394 intactos a la radioactividad total recuperada en las heces fue del 31,8% y del 18,7%, respectivamente.

Tras la administración oral, el aclaramiento aparente total (Cl/F) se estimó en 32,4 l/h con una variabilidad interindividual del 27,2%. La semivida de eliminación media después de la administración oral de dosis únicas de 750 mg de telaprevir varió normalmente entre 4,0 y 4,7 horas. En estado de equilibrio, la semivida efectiva es de unas 9-11 horas.

#### Linealidad/no linealidad

La exposición (AUC) a telaprevir aumentó ligeramente más que en proporción a la dosis tras la administración de dosis únicas de 375 mg hasta 1.875 mg con alimentos, posiblemente debido a la saturación de las vías metabólicas o de los transportadores de salida.

El aumento de la dosis de 750 mg cada 8 horas a 1.875 mg cada 8 horas en un estudio de dosis múltiples produjo un incremento menor que el proporcional (es decir, aproximadamente el 40%) en la exposición a telaprevir.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

No se dispone actualmente de datos en la población pediátrica.

##### Pacientes con insuficiencia renal

Se ha evaluado la farmacocinética de telaprevir tras la administración de una dosis única de 750 mg a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) no infectados por el VHC. Los valores medios de C<sub>max</sub> y AUC de telaprevir fueron un 10% y un 21% mayores, respectivamente, que en sujetos sanos (ver sección 4.2).

##### Pacientes con insuficiencia hepática

Telaprevir se metaboliza principalmente en el hígado. La exposición en estado estacionario a telaprevir fue un 15% inferior en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, puntuación de 5-6) que en sujetos sanos. La exposición en estado estacionario a telaprevir fue un 46% menor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B, puntuación de 7-9) que en sujetos sanos. No se conoce el efecto en las concentraciones de telaprevir libre (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Sexo*

Se evaluó el efecto del sexo del paciente en la farmacocinética de telaprevir utilizando la farmacocinética poblacional derivada de los datos de los ensayos de fase 2 y 3 realizados con INCIVO. No se observó ningún efecto relevante en función del sexo.

#### *Raza*

El análisis de la farmacocinética poblacional de INCIVO en pacientes con infección por el VHC indicó que la exposición a telaprevir era similar en pacientes de raza negra/afro-americanos y caucasianos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos farmacocinéticos disponibles sobre el uso de INCIVO en pacientes  $\geq 65$  años infectados por el VHC son escasos y no se dispone de datos en pacientes mayores de 70 años.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Toxicología y/o farmacología en animales*

En ratas y perros, telaprevir produjo una reducción reversible de los parámetros eritrocíticos, acompañada de una respuesta regenerativa. Tanto en ratas como en perros, se observaron elevaciones de AST/ALT en la mayoría de los estudios, de las cuales la elevación de ALT en ratas no se normalizó tras el período de recuperación. Los hallazgos histopatológicos en el hígado fueron similares en los estudios realizados tanto en ratas como en perros y no todos se resolvieron por completo tras el período de recuperación. En ratas (pero no en perros), telaprevir causó cambios degenerativos en los testículos que fueron reversibles y que no afectaron a la fertilidad. En general, los niveles de exposición en relación con los valores humanos fueron bajos en los estudios de farmacología y toxicología realizados en animales.

#### *Carcinogénesis y mutagénesis*

No se ha analizado el potencial carcinogénico de telaprevir. Ni telaprevir ni su principal metabolito causaron daños en el ADN cuando se analizó en la batería habitual de pruebas de mutagenicidad, en presencia y ausencia de activación metabólica.

#### *Alteración de la fertilidad*

Telaprevir no tuvo efectos en la fertilidad ni en la fecundidad cuando se evaluó en ratas.

#### *Desarrollo embrionario y fetal*

Telaprevir atraviesa la placenta tanto en ratas como en ratones, con una exposición fetal:maternal del 19-50%. Telaprevir no mostró ningún potencial teratogénico en ratas ni en ratones. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario precoz realizado en ratas, se observó un aumento de las concepciones no viables. Las dosis utilizadas en animales no permitieron establecer ningún margen de exposición cuando se compararon con la exposición en humanos.

#### *Excreción en leche*

Cuando se administró a ratas en período de lactancia, las concentraciones de telaprevir y de su metabolito principal fueron mayores en la leche que en el plasma. Las crías de ratas expuestas a telaprevir en el útero mostraron un peso corporal normal al nacer. Sin embargo, cuando se alimentaron con la leche de ratas tratadas con telaprevir, la ganancia de peso corporal de las crías fue menor de lo normal (probablemente por rechazar su sabor). Tras el destete, la ganancia de peso corporal de las crías se normalizó.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido*

hipromelosa acetato succinato



hidrogenofosfato de calcio (anhidro)  
celulosa microcristalina  
sílice coloidal anhidra  
lauril sulfato sódico  
croscarmelosa sódica  
fumarato estearil de sodio

*Recubrimiento del comprimido con película*  
alcohol polivinílico  
macrogol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
óxido de hierro amarillo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No retirar el desecante.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 42 comprimidos recubiertos con película, provisto de un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y un precinto sellado por inducción. Se añade desecante (una o dos bolsitas).

INCIVO está disponible en envases que contienen 1 frasco (un total de 42 comprimidos recubiertos con película) ó 4 frascos (un total de 168 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/720/001 envase con 4 frascos  
EU/1/11/720/002 envase con 1 frasco

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19/septiembre/2011

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107, primer párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización acordará el formato y contenido del material educativo para el profesional sanitario con las Autoridades Sanitarias Nacionales antes del lanzamiento del producto en el Estado Miembro.

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que se les proporciona a todos los médicos, que cabe esperar que prescriban o utilicen INCIVO un material educativo para el profesional sanitario conteniendo lo siguiente:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Prospecto
- Folleto para el Médico

El Folleto para el Médico debe contener los siguientes elementos principales:

- Datos de los ensayos clínicos en Fase 2 y 3 sobre las Reacciones Adversas: Exantema y Reacciones Cutáneas Graves
- Incidencia de exantema y reacciones cutáneas graves
- Clasificación y manejo del exantema y de las reacciones cutáneas graves, particularmente en lo relativo a los criterios para la continuación o interrupción del tratamiento con telaprevir y los otros componentes del mismo.
- Fotos de exantema en sus diferentes grados

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN (envase con 1 frasco)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película  
telaprevir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 375 mg de telaprevir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sodio.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

42 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tragar los comprimidos enteros.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/720/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN FRASCO**

incivo 375 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO****ETIQUETA DEL FRASCO (envase con 1 frasco)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película  
telaprevir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 375 mg de telaprevir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sodio.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

42 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tragar los comprimidos enteros.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No retire el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/720/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN FRASCO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN (envase con 4 frascos)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película  
telaprevir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 375 mg de telaprevir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sodio.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

168 comprimidos recubiertos con película (4 frascos x 42 comprimidos)  
Los frascos no están preparados para ser distribuidos individualmente.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tragar los comprimidos enteros.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/720/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN FRASCO**

incivo 375 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO****ETIQUETA DEL FRASCO (envase con 4 frascos)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película  
telaprevir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 375 mg de telaprevir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sodio.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

42 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tragar los comprimidos enteros.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No retire el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/720/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN FRASCO**

**B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el usuario

### INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película telaprevir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es INCIVO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INCIVO
3. Cómo tomar INCIVO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INCIVO
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es INCIVO y para qué se utiliza

INCIVO actúa contra el virus causante de la hepatitis C y se utiliza para el tratamiento de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis C en pacientes adultos (de 18 a 65 años) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

INCIVO contiene una sustancia llamada telaprevir y pertenece a un grupo de medicamentos llamados 'inhibidores de la proteasa NS3-4A'. El inhibidor de la proteasa NS3-4A reduce la cantidad de virus de hepatitis C en su cuerpo. INCIVO no se debe tomar solo, sino en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para asegurar que el tratamiento funciona. INCIVO puede utilizarse en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C que nunca antes han sido tratados o puede ser utilizado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C que han sido tratados previamente con un régimen basado en interferón.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INCIVO

**No tome INCIVO** si es alérgico a telaprevir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte la lista de contraindicaciones en los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina (p. ej. precauciones en el embarazo para hombres y mujeres), puesto que INCIVO se debe usar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Consulte a su médico si no está seguro sobre alguna contraindicación mencionada en los prospectos.

**No use INCIVO en combinación con ninguno de los siguientes medicamentos** ya que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos graves y/o alterar el mecanismo de acción de INCIVO o del otro medicamento:

| <b>Medicamento (nombre del principio activo)</b>                         | <b>Finalidad del medicamento</b>                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| alfuzosina                                                               | para tratar los síntomas del aumento de tamaño de la próstata (antagonistas alfa-1-adrenérgicos)                                                                                                                                               |
| amiodarona, bepridilo, quinidina, otros antiarrítmicos de Clase Ia o III | para tratar determinados trastornos cardíacos como alteraciones del latido del corazón (antiarrítmicos)                                                                                                                                        |
| astemizol, terfenadina                                                   | para tratar síntomas de alergia (antihistamínicos)                                                                                                                                                                                             |
| rifampicina                                                              | para tratar algunas infecciones como la tuberculosis (antimicobacteriano)                                                                                                                                                                      |
| dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina               | para tratar migrañas y dolor de cabeza (derivados ergotamínicos)                                                                                                                                                                               |
| cisaprida                                                                | para tratar algunos problemas de estómago (fármacos que actúan sobre la motilidad gastrointestinal)                                                                                                                                            |
| Hipérico o Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )            | medicamento a base de plantas para aliviar la ansiedad                                                                                                                                                                                         |
| atorvastatina, lovastatina, simvastatina                                 | para reducir los niveles de colesterol (inhibidores de la HMG CoA reductasa)                                                                                                                                                                   |
| pimozida                                                                 | para tratar trastornos psiquiátricos (neurolepticos)                                                                                                                                                                                           |
| sildenafil, tadalafilo                                                   | Sildenafil o tadalafilo no se deben utilizar para tratar un trastorno del corazón y del pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar. Sildenafil y tadalafilo tienen también otros usos. Ver sección “Toma de INCIVO con otros medicamentos”. |
| quetiapina                                                               | tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor                                                                                                                                                                 |
| midazolam (por vía oral), triazolam (por vía oral)                       | para ayudar a dormir y/o para aliviar la ansiedad (sedantes/hipnóticos)                                                                                                                                                                        |
| carbamazepina, fenobarbital, fenitoína                                   | para tratar crisis epilépticas (antiepilépticos)                                                                                                                                                                                               |

Si está tomando cualquiera de los medicamentos anteriores, consulte a su médico la posibilidad de cambiarlos por otros.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INCIVO.

INCIVO se debe tomar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Por consiguiente, es muy importante que lea también los prospectos de estos medicamentos. Si tiene alguna duda sobre su medicación, consulte a su médico o farmacéutico.

Asegúrese de que comprueba los puntos siguientes e informe al médico que le esté tratando la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) si le aplica alguna de las siguientes condiciones.

- **Erupción cutánea**  
Los pacientes que toman INCIVO pueden presentar una erupción cutánea. La erupción se puede acompañar de picor. Normalmente la erupción es leve o moderada, pero puede ser o llegar a ser intensa y/o poner en riesgo la vida. **Debe consultar a su médico inmediatamente** si presenta una erupción o si una erupción previa empeora. Una vez que su médico le retire el tratamiento con INCIVO, no debe reanudarlo más adelante. **Lea atentamente la información que se proporciona sobre la erupción en la sección 4 Posibles Efectos Adversos.**
- **Anemia (disminución de glóbulos rojos en la sangre)**  
Informe a su médico si experimenta cansancio, debilidad, dificultad para respirar, mareo y/o palpitaciones del corazón. Pueden ser síntomas de anemia.
- **Problemas cardíacos**  
Informe a su médico si tiene insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco, disminución de la frecuencia cardíaca, una alteración en el electrocardiograma (ECG) llamada “síndrome de prolongación de QT” o antecedentes familiares de una enfermedad del corazón llamada “síndrome congénito de QT”.  
Es posible que su médico tenga que hacerle controles adicionales durante su tratamiento con INCIVO.
- **Problemas del hígado**  
Informe a su médico si ha tenido otros problemas de hígado como insuficiencia hepática. Los signos pueden consistir en una coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia), hinchazón del abdomen (ascitis) o de las piernas debido a la acumulación de líquidos y sangrado de varices (venas anormalmente dilatadas) esofágicas. Su médico valorará la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar INCIVO.
- **Infecciones**  
Informe a su médico si presenta una infección no hepatitis B para que pueda decidir si INCIVO está indicado en su caso.
- **Trasplante de órganos**  
Informe a su médico si ha recibido o va a recibir un trasplante de hígado o de otros órganos, puesto que INCIVO puede no ser adecuado para usted en esta situación.

#### Análisis de sangre

Su médico le hará análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo:

- para determinar la cantidad de virus presente en su sangre y comprobar si tiene el tipo de virus (genotipo 1) que puede ser tratado con INCIVO. Es posible que se tomen decisiones relacionadas con su tratamiento dependiendo de los resultados de estas pruebas. Su médico vigilará su respuesta inicial al tratamiento y la cantidad de virus presente en su sangre. Si el tratamiento no funciona, su médico puede retirarle la medicación. Si el médico suspende el tratamiento con INCIVO, no debe reanudarlo más adelante.
- para comprobar si tiene anemia (disminución de los glóbulos rojos de la sangre).
- para comprobar si se han producido cambios en algunos valores de sus células sanguíneas o en la bioquímica sanguínea. Estas alteraciones se reflejan en los resultados de los análisis de sangre. Su médico se las explicará. Algunos ejemplos son: recuentos sanguíneos, pruebas tiroideas (el tiroides es una glándula presente en el cuello que controla su metabolismo), pruebas renales y hepáticas.

INCIVO se ha utilizado solo en un número reducido de pacientes de 65 años o mayores. Si pertenece a ese grupo de edad, hable con su médico antes de tomar INCIVO.

#### Niños y adolescentes

INCIVO no ha sido estudiado suficientemente en pacientes menores de 18 años, por lo que no se debe administrar a niños o adolescentes.

### Toma de INCIVO con otros medicamentos

INCIVO puede afectar y verse afectado por otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

| Medicamento (nombre del principio activo)                                               | Finalidad del medicamento                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| flecainida, propafenona                                                                 | para tratar determinados trastornos cardíacos como alteraciones del latido del corazón (antiarrítmicos)                                                               |
| alfentanilo, fentanilo                                                                  | para tratar el dolor (analgésicos) o utilizados durante cirugía para inducir sedación                                                                                 |
| digoxina, lidocaína intravenosa                                                         | para tratar determinados trastornos cardíacos como alteraciones del latido del corazón (antiarrítmicos)                                                               |
| claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina                            | para tratar infecciones bacterianas (antibacterianos)                                                                                                                 |
| warfarina, dabigatrán                                                                   | para evitar la formación de coágulos de sangre (anticoagulantes)                                                                                                      |
| escitalopram, trazodona                                                                 | para tratar alteraciones del estado de ánimo (antidepresivos)                                                                                                         |
| metformina                                                                              | para tratar la diabetes (antidiabéticos)                                                                                                                              |
| domperidona                                                                             | para tratar vómitos y náuseas (antieméticos)                                                                                                                          |
| itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol                                      | para tratar infecciones por hongos (antifúngicos)                                                                                                                     |
| colchicina                                                                              | para tratar artritis inflamatoria (antigotosos)                                                                                                                       |
| rifabutina                                                                              | para tratar ciertas infecciones (antimicobacterianos)                                                                                                                 |
| alprazolam, midazolam mediante inyección                                                | para ayudar a dormir y/o para aliviar la ansiedad (benzodiacepinas)                                                                                                   |
| zolpidem                                                                                | para ayudar a dormir y/o para aliviar la ansiedad (sedantes no benzodiacepínicos)                                                                                     |
| amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo     | para reducir la presión arterial (bloqueantes de los canales de calcio)                                                                                               |
| maraviroc                                                                               | para tratar infecciones por el VIH (antagonista del CCR5)                                                                                                             |
| budesonida, fluticasona inhalada/nasal, dexametasona por vía oral o inyectada           | para tratar el asma o enfermedades inflamatorias y autoinmunes (corticosteroides)                                                                                     |
| bosentán                                                                                | para tratar un trastorno de corazón y pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar (antagonista de los receptores de la endotelina)                                  |
| atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir | para tratar infecciones por el VIH (inhibidores de la proteasa del VIH)                                                                                               |
| abacavir, efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, zidovudina                          | para tratar infecciones por el VIH (inhibidores de la transcriptasa inversa)                                                                                          |
| fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina                                | para reducir los niveles de colesterol (inhibidores de la HMG CoA reductasa)                                                                                          |
| todo tipo de anticonceptivos hormonales ("píldora")                                     | anticonceptivos hormonales                                                                                                                                            |
| medicamentos basados en estrógenos                                                      | tratamiento hormonal sustitutivo                                                                                                                                      |
| ciclosporina, sirolimus, tacrolimus                                                     | para deprimir su sistema inmune (inmunosupresores), medicamentos utilizados en algunas enfermedades reumáticas o para evitar problemas con los trasplantes de órganos |
| salmeterol                                                                              | para mejorar la respiración en el asma (agonistas beta inhalados)                                                                                                     |

|                                     |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| repaglinida                         | para tratar la diabetes tipo II (medicamento para bajar los niveles de glucosa en sangre)                                           |
| metadona                            | para el tratamiento de la dependencia a opioides (narcóticos)                                                                       |
| sildenafil, tadalafilo, vardenafilo | para tratar la disfunción eréctil o un trastorno del corazón y pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar (inhibidores de PDE-5) |

### **Toma de INCIVO con alimentos y bebidas**

Siempre se debe tomar INCIVO junto con alimentos. La comida es importante para conseguir los niveles adecuados del medicamento en su cuerpo.

### **Embarazo y lactancia**

Si está **embarazada**, no debe tomar INCIVO. INCIVO se debe tomar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La ribavirina puede ser perjudicial para el feto. Por consiguiente, es absolutamente esencial que tome todas las precauciones para no quedarse embarazada durante este tratamiento.

Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con INCIVO o en los meses siguientes, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente (ver sección "Precauciones en el embarazo para hombres y mujeres" a continuación).

Si está en período de **lactancia**, debe dejar de amamantar antes de empezar a tomar INCIVO. Se desconoce si telaprevir, el principio activo de INCIVO, se detecta en la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### Precauciones en el embarazo para hombres y mujeres

Como INCIVO se debe administrar en combinación con ribavirina y la ribavirina puede causar daños considerables al feto, todos los pacientes, sean mujeres o varones, deben tomar **precauciones especiales** para evitar un embarazo. Cualquier método anticonceptivo puede fallar, por lo tanto, tanto usted como su pareja tendrán que utilizar por lo menos dos métodos anticonceptivos eficaces **durante y después del tratamiento con INCIVO**. Una vez finalizado el tratamiento con INCIVO, por favor consulte en el prospecto de ribavirina los requisitos sobre el uso continuado de anticonceptivos.

### Mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas

El anticonceptivo hormonal ("la píldora") puede no ser fiable durante el tratamiento con INCIVO. Por lo tanto, usted y su pareja deberán utilizar dos métodos anticonceptivos de barrera durante el tratamiento con INCIVO y hasta dos meses después de su finalización.

Consulte los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina para obtener información adicional.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos pacientes pueden experimentar desmayos o alteraciones de la visión durante el tratamiento con INCIVO. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta desmayos o alteraciones de la visión durante el tratamiento con INCIVO.

Consulte también los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina.

### **INCIVO contiene sodio**

Este medicamento contiene 2,3 miligramos de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Informe a su médico si debe tener cuidado con la ingesta de sal y seguir una dieta baja en sodio.

### 3. Cómo tomar INCIVO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### Instrucciones de uso

Su médico decidirá cuál es la pauta posológica apropiada para usted.

La pauta posológica recomendada es:

- **3 comprimidos de INCIVO dos veces al día (mañana y noche) con alimentos.** La dosis total es de 6 comprimidos al día,
- **2 comprimidos de INCIVO cada 8 horas con alimentos.** La dosis total es de 6 comprimidos al día.

Si usted tiene infección por el virus de la hepatitis C e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y está tomando efavirenz, la pauta posológica recomendada es **3 comprimidos de INCIVO cada 8 horas con alimentos.**

Siempre debe tomar INCIVO con alimentos para conseguir las concentraciones adecuadas del medicamento en su organismo. No debe reducir la dosis de INCIVO. Trague los comprimidos enteros. No los mastique, parta, o disuelva antes de tragarlos. Informe a su médico si tiene problemas para tragar los comprimidos enteros.

Puesto que el tratamiento con INCIVO se tiene que usar siempre con peginterferón alfa y ribavirina, consulte también en los respectivos prospectos las instrucciones de dosificación y forma de administración de estos medicamentos. Si necesita ayuda, consulte a su médico o farmacéutico.

Tome INCIVO con peginterferón alfa y ribavirina durante 12 semanas. La duración total del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina varía entre 24 y 48 semanas dependiendo de la respuesta al tratamiento y de si ha recibido algún tratamiento previo. Su médico determinará la cantidad de virus presente en su sangre en las semanas 4 y 12 para decidir la duración del tratamiento. La duración total de tratamiento recomendada para los pacientes que recibieron un trasplante hepático es de 48 semanas. Consulte a su médico y mantenga el tratamiento durante el tiempo que se le indique.

Si su médico decide interrumpir el tratamiento con INCIVO por sus efectos adversos o por su falta de eficacia, no deberá reanudarse su administración más adelante.

#### Retirada del tapón a prueba de niños



El envase de plástico lleva un tapón a prueba de niños que se abre de la siguiente forma:

- Presione hacia abajo sobre el tapón de rosca de plástico al tiempo que lo gira en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Retire el tapón de rosca.

#### Si toma más INCIVO del que debe

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

En caso de sobredosis, es posible que experimente náuseas, dolor de cabeza, diarrea, disminución del apetito, alteración del sabor y vómitos.

#### Si olvidó tomar INCIVO

Si está tomando INCIVO dos veces al día (mañana y noche)

Si **no han transcurrido 6 horas** desde el momento en que tendría que haberse tomado la dosis olvidada, tome tres comprimidos inmediatamente. Tome siempre los comprimidos con algún alimento.

Si **han transcurrido más de 6 horas**, omita esa dosis y tome la dosis siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si está tomando INCIVO cada 8 horas

Si **no han transcurrido 4 horas** desde el momento en que tendría que haberse tomado la dosis olvidada, tome dos comprimidos inmediatamente. Tome siempre los comprimidos con algún alimento.

Si **han transcurrido más de 4 horas**, omita esa dosis y tome la dosis siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con INCIVO**

Salvo que su médico le indique que interrumpa el tratamiento, siga tomando INCIVO para tener la seguridad de que su medicación continúa actuando contra el virus. Si el médico le retira el tratamiento con INCIVO, no debe reanudarlo más adelante.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Erupción**

Los pacientes que toman INCIVO presentan a menudo una erupción cutánea con picor. Normalmente la erupción es leve o moderada, pero puede ser o llegar a ser intensa y/o poner en riesgo la vida. Rara vez, los pacientes presentan otros síntomas además de la erupción cutánea que pueden ser signo de una reacción cutánea intensa.

**Póngase en contacto con su médico de inmediato si usted sufre una erupción cutánea.**

**Póngase también en contacto con su médico de inmediato:**

- si la erupción cutánea empeora, O
- si presenta otros síntomas además de la erupción cutánea tales como:
  - fiebre
  - cansancio
  - hinchazón de la cara
  - inflamación de ganglios linfáticos, O
- si presenta una erupción cutánea generalizada con descamación de la piel que puede acompañarse de fiebre, síntomas parecidos a la gripe, ampollas dolorosas en la piel o ampollas en la boca, los ojos y/o los genitales.

Su médico deberá examinarle para decidir la manera de tratar la erupción y para decidir si debe interrumpir el tratamiento. Si el médico le retira el tratamiento con INCIVO, no debe reanudarlo más adelante.

**Póngase también en contacto con su médico de inmediato si presenta alguno de los síntomas siguientes:**

- cansancio, debilidad, dificultad para respirar, mareo y/o palpitaciones del corazón. Pueden ser síntomas de anemia (disminución de los glóbulos rojos en su sangre);
- desmayo;
- inflamación dolorosa de las articulaciones, generalmente en los pies (gota);
- alteraciones de la visión;
- sangrado por el ano;
- hinchazón de la cara.

A continuación se indican la frecuencia de los efectos adversos que se han observado con INCIVO.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia);
- náuseas, diarrea, vómitos;

- venas dilatadas en el recto o el ano (hemorroides), dolor en el ano o recto;
- erupción y picor en la piel.

Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes):

- infección por hongos en la boca;
- bajo recuento de plaquetas, disminución de los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco), disminución de la actividad de la glándula tiroides, aumento del ácido úrico en la sangre, disminución del potasio en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre;
- alteraciones del gusto;
- desmayo;
- picor alrededor o cerca del ano, hemorragia alrededor o cerca del ano o del recto, un pequeño desgarro de la piel que recubre el ano y que puede causar dolor y/o sangrado durante las deposiciones;
- piel roja, agrietada, seca, descamada (eczema), erupción cutánea con piel enrojecida, agrietada, seca, descamada (erupción exfoliativa);
- hinchazón de la cara, hinchazón de los brazos y/o las piernas (edema);
- percepción alterada del sabor del medicamento.

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de creatinina en sangre;
- inflamación dolorosa de las articulaciones generalmente en los pies (gota);
- lesión en la parte posterior del ojo (retina);
- inflamación del ano y el recto;
- inflamación del páncreas;
- erupción cutánea intensa, que puede acompañarse de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o de los ganglios linfáticos, aumento del número de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), efectos en el hígado, riñón o pulmón (una reacción llamada DRESS);
- habones (urticaria);
- deshidratación. Los signos y síntomas de deshidratación incluyen aumento de la sed, sequedad de boca, disminución de la frecuencia de micción o del volumen de orina, y orina de color oscuro. Es importante mantenerse bien hidratado con líquidos durante el tratamiento combinado con INCIVO.

Efectos adversos raros (afectan a menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

- erupción intensa generalizada con descamación de la piel que puede acompañarse de fiebre, síntomas parecidos a la gripe, ampollas en la boca, ojos y/o genitales (síndrome de Stevens-Johnson).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Consulte también en los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina los efectos adversos observados con estos productos.

## **5. Conservación de INCIVO**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.



Los comprimidos de INCIVO se deben conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Cada frasco contiene una o dos bolsitas con desecante para mantener los comprimidos secos. No se debe retirar el desecante del frasco ni ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de INCIVO

El principio activo es telaprevir. Cada comprimido de INCIVO contiene 375 mg de telaprevir.

Los demás componentes son:

#### *Núcleo del comprimido*

hipromelosa acetato succinato, hidrogenofosfato de calcio (anhidro), celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, lauril sulfato sódico, croscarmelosa sódica, fumarato estérico de sodio

#### *Recubrimiento del comprimido con película*

alcohol polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172)

### Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido recubierto con película. Comprimidos ovalados de color amarillo de aproximadamente 20 mm de longitud, grabados con “T375” en una cara.

INCIVO se presenta en envases que contienen un frasco ó 4 frascos por caja. Cada frasco contiene una o dos bolsitas con desecante.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializado.

### Titular de la autorización de comercialización

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

### Responsable de la fabricación

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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 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.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-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  
Vergarteistraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Ilżecka 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  
Λατσία  
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  
Vaisalandie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 000

**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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.