

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

Excipient : 2,3 mg de sodium par comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

INCIVO, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) :

- soit naïfs de traitement ;
- soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par INCIVO doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Posologie

Une dose de 1 125 mg d'INCIVO (trois comprimés pelliculés de 375 mg) doit être prise par voie orale deux fois par jour avec de la nourriture. Autrement, il est possible de prendre une dose de 750 mg (deux comprimés de 375 mg) par voie orale toutes les 8 heures avec de la nourriture. La dose quotidienne totale est de 6 comprimés (ou 2 250 mg). Prendre INCIVO sans nourriture ou sans respecter l'intervalle de temps entre deux doses peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du télaprévir ce qui pourrait réduire l'effet thérapeutique d'INCIVO.

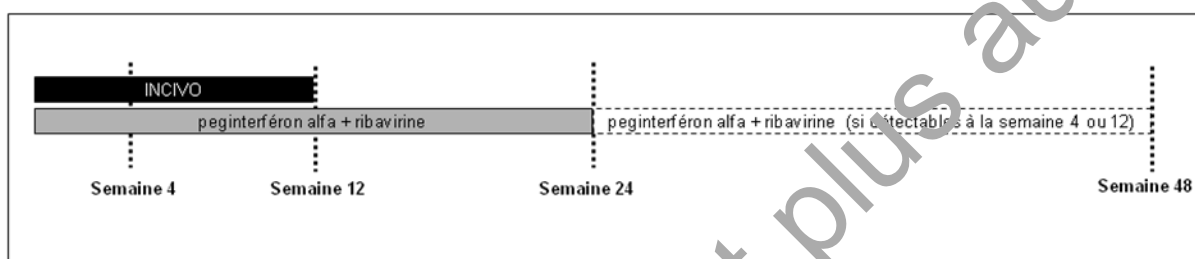
INCIVO doit être administré en association avec la ribavirine et le peginterféron alfa-2a ou -2b. Pour le choix du peginterféron alfa-2a ou -2b veuillez consulter les rubriques 4.4 et 5.1. Pour plus d'informations concernant les posologies spécifiques au peginterféron alfa et à la ribavirine, les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments doivent être consultés.

Durée du traitement - Adultes naïfs de traitement et rechuteurs à un précédent traitement

Le traitement par INCIVO doit être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine pendant une durée de 12 semaines (voir figure 1).

- Les patients avec un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN du VHC) indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 reçoivent 12 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et de ribavirine seuls, soit une durée totale de traitement de 24 semaines.
- Les patients avec un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4 ou à la semaine 12 reçoivent 36 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et de ribavirine seuls, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.
- Chez tous les patients ayant une cirrhose, indépendamment de l'obtention de l'indétectabilité de l'ARN du VHC (cible non détectée) aux semaines 4 ou 12, 36 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et de ribavirine seuls, sont recommandées, soit une durée totale de traitement de 48 semaines (voir rubrique 5.1).

Figure 1 : Durée du traitement chez les patients naïfs de traitement et les rechuteurs à un précédent traitement

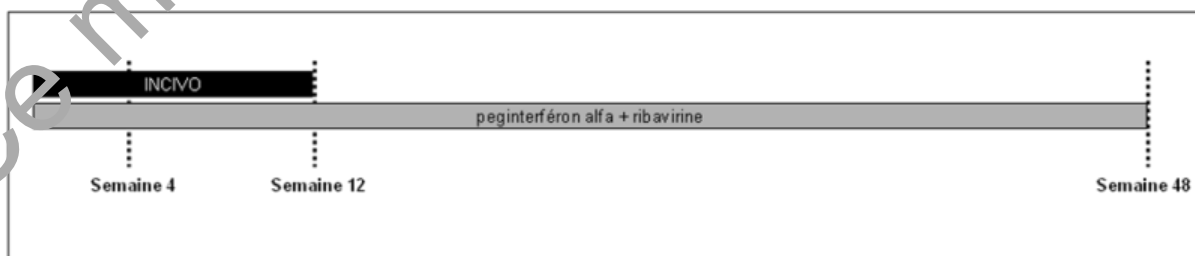


Les taux d'ARN du VHC doivent être contrôlés aux semaines 4 et 12 afin de déterminer la durée du traitement. Dans les études de phase 3, une technique sensible par PCR en temps réel avec une limite de quantification de 25 UI/ml et une limite de détection de 10-15 UI/ml a été utilisée pour déterminer si les taux d'ARN du VHC étaient indétectables (cible non détectée) (voir rubrique 5.1). Un ARN du VHC détectable mais en dessous du seuil inférieur de quantification ne doit pas être considéré comme « indétectable » (cible non détectée) pour décider de la durée du traitement car ceci pourrait conduire à une durée de traitement insuffisante et à des taux de rechute plus élevés. Voir le tableau 1 pour les recommandations concernant l'arrêt du traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine.

Durée du traitement – Adultes préalablement traités répondeurs partiels ou répondeurs nuls au précédent traitement

Le traitement par INCIVO doit être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine pendant une durée de 12 semaines, suivi d'un traitement par peginterféron alfa et ribavirine seuls (sans INCIVO) pour une durée totale de traitement de 48 semaines (voir figure 2).

Figure 2 : Durée du traitement chez les patients préalablement traités répondeurs partiels ou répondeurs nuls au précédent traitement



Les taux d'ARN du VHC doivent être contrôlés aux semaines 4 et 12. Voir le tableau 1 pour des recommandations concernant l'arrêt du traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine.

Chez tous les patients

Dans la mesure où les patients ayant des réponses virales insuffisantes ont très peu de chance d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS), il est recommandé d'arrêter le traitement chez les patients ayant des taux d'ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 4 ou à la semaine 12 (se reporter au tableau 1).

| Tableau 1 : Recommandations pour l'arrêt du traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine | | |
|--|---|--|
| Médicaments | ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 4 de traitement^a | ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 12 de traitement^a |
| INCIVO | Arrêt définitif | Fin du traitement par INCIVO |
| Peginterféron alfa et ribavirine | Arrêt définitif | |

^a traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine. Ces recommandations peuvent ne pas avoir la même applicabilité lorsqu'une phase de traitement initiale par peginterféron alfa et ribavirine a été utilisée avant le début du traitement par INCIVO (voir rubrique 5.1).

Dans les études de phase 3, aucun des patients ayant un taux d'ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 4 ou à la semaine 12 n'a atteint une RVS lors de la poursuite du traitement par peginterféron alfa et ribavirine. Parmi les patients naïfs de traitement dans les études de phase 3, 4 patients sur 16 (25%) ayant un taux d'ARN du VHC compris entre 100 UI/ml et 1 000 UI/ml à la semaine 4 ont obtenu une RVS. Parmi les patients ayant un taux d'ARN du VHC compris entre 100 UI/ml et 1 000 UI/ml à la semaine 12, 2 patients sur 8 (25%) ont obtenu une RVS.

Chez les répondeurs nuls à un précédent traitement, la réalisation d'un dosage supplémentaire de l'ARN du VHC entre les semaines 4 et 12 doit être envisagée. Si la concentration d'ARN du VHC est > 1 000 UI/ml, INCIVO, le peginterféron alfa et la ribavirine doivent être arrêtés.

Chez les patients recevant un traitement d'une durée totale de 48 semaines, le peginterféron alfa et la ribavirine doivent être arrêtés si l'ARN du VHC est détectable à la semaine 24 ou à la semaine 36.

INCIVO doit être administré avec le peginterféron alfa et la ribavirine pour éviter un échec thérapeutique.

Afin d'éviter un échec thérapeutique, il ne faut pas réduire la dose d'INCIVO ni interrompre le traitement.

Si le traitement par INCIVO est arrêté en raison d'effets indésirables ou d'une réponse virologique insuffisante, il ne doit pas être réintroduit.

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) du peginterféron alfa et de la ribavirine pour les recommandations concernant la modification de la posologie, l'interruption, l'arrêt ou la reprise de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

Pour une administration deux fois par jour : en cas d'oubli d'une dose d'INCIVO dans les 6 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, les patients doivent être informés de prendre la dose prescrite d'INCIVO avec de la nourriture aussi vite que possible. Si l'oubli est constaté plus de 6 heures après l'horaire de la prise habituelle d'INCIVO, la dose omise ne doit pas être prise et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel.

Pour une administration toutes les 8 heures : en cas d'oubli d'une dose d'INCIVO dans les 4 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, les patients doivent être informés de prendre la dose prescrite d'INCIVO avec de la nourriture aussi vite que possible. Si l'oubli est constaté plus de 4 heures après l'horaire de la prise habituelle d'INCIVO, la dose omise ne doit pas être prise et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients infectés par le VHC ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr \leq 50 ml/min) (voir rubrique 4.4). Chez les patients non infectés par le VHC ayant une insuffisance rénale sévère, aucune modification cliniquement significative de l'exposition au télaprévir n'a été observée (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucune adaptation posologique d'INCIVO n'est recommandée chez les patients infectés par le VHC ayant une insuffisance rénale.

Aucune donnée clinique concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients sous hémodialyse n'est disponible.

Se reporter aussi au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients ayant une clairance ClCr $<$ 50 ml/min.

Insuffisance hépatique

INCIVO n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C, score \geq 7) ou une maladie hépatique décompensée (ascite, saignement lié à une hypertension portale, encéphalopathie, et/ou ictère autre que le syndrome de Gilbert, voir rubrique 4.4). Aucune adaptation posologique d'INCIVO n'est nécessaire lorsqu'il est administré à des patients atteints d'hépatite C ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6).

Se reporter également aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine, qui sont contre-indiqués en cas de score de Child-Pugh \geq 6.

Co-infection VHC/ virus de l'immunodéficience humaine (VIH) type 1

Les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 doivent être traités de la même manière que les patients mono-infectés par le VHC. Il est nécessaire de bien prendre en compte les interactions médicamenteuses, voir rubriques 4.4 et 4.5. Les patients sous traitement à base d'éfavirenz doivent recevoir INCIVO à la dose de 1 125 mg toutes les 8 heures. Pour les résultats obtenus chez les patients co-infectés par le VIH, voir rubrique 5.1.

Patients transplantés hépatiques sans cirrhose

Le traitement par INCIVO doit être initié en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine et administré pendant 12 semaines, suivies de 36 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et ribavirine seuls, soit une durée totale de traitement de 48 semaines. Aucune adaptation posologique d'INCIVO n'est nécessaire chez les patients transplantés hépatiques stables (voir rubriques 4.8 et 5.1). A l'initiation du traitement par INCIVO, il est recommandé d'utiliser une dose plus faible de ribavirine (600 mg/jour) (voir rubrique 5.1). A l'initiation et à l'arrêt du traitement par INCIVO, il est nécessaire d'adapter sensiblement les doses du tacrolimus ou de la ciclosporine A co-administrées (voir rubriques 4.4 et 4.5, Immunosuppresseurs).

Sujets âgés

Les données cliniques concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients infectés par le VHC âgés de 65 ans et plus sont limitées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'INCIVO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler les comprimés en entier (c'est-à-dire sans les mâcher, les croquer ou les dissoudre).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des substances actives dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquelles des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital. Ces substances actives incluent l'alfuzosine, l'amiodarone, le bépridil, la quinidine, l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle (la dihydroergotamine, l'ergonovine, l'ergotamine, la méthylergonovine), la lovastatine, la simvastatine, l'atorvastatine, le sildénafil ou le tadalafil (uniquement lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement d'une hypertension artérielle pulmonaire), la quétiapine et le midazolam ou le triazolam administrés par voie orale (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec les antiarythmiques de classe Ia ou III, à l'exception de la lidocaïne par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante d'INCIVO avec des substances actives qui induisent fortement le CYP3A, par exemple la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital et pouvant entraîner ainsi une diminution de l'exposition et une perte d'efficacité d'INCIVO.

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine pour plus d'informations sur leurs contre-indications, INCIVO devant être administré en association avec ces deux médicaments.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eruptions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être fatales, ont été rapportées lors du traitement par INCIVO en association. Des cas de nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell), dont un cas fatal, ont été identifiés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). Des cas fatals ont été décrits chez des patients ayant une éruption cutanée évolutive et des symptômes systémiques et qui ont continué à recevoir le traitement par INCIVO en association après qu'une réaction cutanée grave ait été identifiée.

Dans les essais de phase 2 et 3 contrôlés versus placebo, une éruption cutanée sévère (principalement de type eczémateux, prurigineux et recouvrant plus de 50% de la surface corporelle) a été rapportée chez 4,8% des patients ayant reçu un traitement par INCIVO en association au peginterféron alfa et de la ribavirine versus 0,4% des patients ayant reçu uniquement du peginterféron alfa et de la ribavirine. Les données disponibles suggèrent que le peginterféron alfa et éventuellement la ribavirine, pourraient contribuer à la fréquence et à la sévérité des éruptions cutanées associées au traitement par INCIVO pris en association.

5,8% des patients ont arrêté INCIVO seul et 2,6% des patients ont arrêté l'association INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine du fait de la survenue d'éruptions cutanées versus aucun des patients ayant reçu du peginterféron alfa et de la ribavirine.

Dans les essais de phase 2 et 3 contrôlés versus placebo, 0,4% des patients ont présenté une suspicion de cas de **DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Dans les essais cliniques avec INCIVO, moins de 0,1% des patients ont présenté **un syndrome de Stevens-Johnson**. Toutes ces réactions ont disparu à l'arrêt du traitement.

Le DRESS se présente sous la forme d'une éruption cutanée associée à une éosinophilie avec un ou plusieurs des signes suivants : fièvre, lymphadénopathie, œdème du visage, et atteinte des organes internes (hépatique, rénale, pulmonaire). Il peut apparaître à tout moment après l'initiation du traitement, bien que la majorité des cas soit apparue entre la sixième et la dixième semaine après le début du traitement par INCIVO.

Les prescripteurs doivent s'assurer que leurs patients sont pleinement informés du risque d'éruptions cutanées sévères et de la nécessité de consulter leur médecin immédiatement en cas d'apparition d'une

nouvelle éruption cutanée ou d'aggravation d'une éruption cutanée existante. Toute éruption cutanée doit faire l'objet d'une surveillance à la recherche d'une aggravation et ceci jusqu'à sa disparition. La disparition de l'éruption cutanée peut prendre plusieurs semaines. Les autres médicaments associés à des réactions cutanées sévères doivent être utilisés avec précaution lors du traitement par INCIVO en association afin d'éviter un risque de confusion quant au médicament qui pourrait être à l'origine d'une réaction cutanée sévère. En cas de réaction cutanée grave, l'arrêt des autres médicaments connus pour être associés à des réactions cutanées graves doit être envisagé.

Pour plus d'informations concernant les éruptions cutanées légères à modérées, voir rubrique 4.8.

Les recommandations concernant le suivi des réactions cutanées et l'arrêt d'INCIVO, de la ribavirine et du peginterféron alfa sont résumées dans le tableau ci-dessous :

| Grade et caractéristiques des réactions cutanées | Recommandations sur le suivi des réactions cutanées et sur l'arrêt d'INCIVO, de la ribavirine et du peginterféron alfa en cas d'éruption cutanée sévère |
|---|--|
| Eruption cutanée légère : éruption cutanée localisée et/ou éruption cutanée de distribution limitée (jusqu'à plusieurs endroits isolés du corps) | Suivi de l'évolution ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée. |
| Eruption cutanée modérée : éruption cutanée diffuse recouvrant $\leq 50\%$ de la surface corporelle | <p>Suivi de l'évolution ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée. Une consultation chez un dermatologue doit être envisagée.</p> <p>En cas d'aggravation d'une éruption cutanée modérée, l'arrêt définitif d'INCIVO doit être envisagé. Si aucune amélioration n'est observée dans les 7 jours suivant l'arrêt d'INCIVO, la ribavirine doit être interrompue. Une interruption plus rapide de la ribavirine peut être nécessaire si l'éruption cutanée s'aggrave malgré l'arrêt du télaprévir. Le peginterféron alfa peut être poursuivi à moins que l'interruption soit médicalement indiquée.</p> <p>Si l'éruption cutanée modérée devient sévère ($\geq 50\%$ de la surface corporelle), arrêter INCIVO définitivement (voir ci-dessous).</p> |
| Eruption cutanée sévère : éruption cutanée recouvrant $> 50\%$ de la surface corporelle ou associée à des vésicules, des bulles, des ulcérations, autres qu'un syndrome de Stevens-Johnson. | <p>Arrêt immédiat et définitif d'INCIVO. Une consultation chez un dermatologue est recommandée.</p> <p>Suivi de l'évolution ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée.</p> <p>Le peginterféron alfa et la ribavirine peuvent être poursuivis. Si aucune amélioration n'est observée dans les 7 jours suivant l'arrêt d'INCIVO, une interruption ou un arrêt successif ou simultané de la ribavirine et/ou du peginterféron alfa doit être envisagé. En fonction de l'état clinique, une interruption ou un arrêt plus rapide du peginterféron alfa et de la ribavirine peut être nécessaire.</p> |
| Réactions cutanées graves incluant une éruption cutanée associée à des symptômes systémiques, une éruption cutanée évolutive | Arrêt immédiat et définitif d'INCIVO, du peginterféron alfa et de la ribavirine. Consulter un dermatologue. |

| | |
|--|--|
| sévère, une suspicion ou un diagnostic d'une éruption bulleuse généralisée, d'un DRESS, d'un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'un érythème polymorphe | |
|--|--|

Si INCIVO est arrêté à cause d'une réaction cutanée, il ne doit pas être réintroduit. Se reporter également aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine en ce qui concerne les réactions cutanées sévères associées à ces produits.

Anémie

Dans les essais cliniques de phase 2 et 3 contrôlés versus placebo, l'incidence globale et la sévérité de l'anémie ont augmenté chez les patients traités par INCIVO en association, par rapport aux patients traités par peginterféron alfa et ribavirine seuls. Des taux d'hémoglobine < 10 g/dl ont été observés chez 34% des patients ayant reçu un traitement par INCIVO en association et chez 14% des patients ayant reçu du peginterféron alfa et de la ribavirine. Des taux d'hémoglobine < 8,5 g/dl ont été observés chez 8% des patients ayant reçu un traitement par INCIVO en association comparés à 2% des patients ayant reçu le peginterféron alfa et la ribavirine. Une diminution des taux d'hémoglobine survient durant les 4 premières semaines de traitement et les taux les plus bas ont été atteints à la fin du traitement par INCIVO. Les taux d'hémoglobine s'améliorent progressivement après la fin du traitement par INCIVO.

Le taux d'hémoglobine doit être contrôlé à intervalles réguliers avant et pendant le traitement par INCIVO en association (voir rubrique 4.4, Examens de laboratoire).

La réduction de la dose de ribavirine est la stratégie privilégiée pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine concernant les informations en matière de réduction de la posologie et/ou d'arrêt de la ribavirine. En cas d'arrêt définitif de la ribavirine dans le cadre de la prise en charge d'une anémie, INCIVO doit également être arrêté définitivement. En cas d'arrêt d'INCIVO en raison d'une anémie, les patients peuvent poursuivre le traitement par le peginterféron alfa et la ribavirine. La ribavirine peut être réintroduite conformément aux recommandations en matière de modification de la posologie de la ribavirine. La dose d'INCIVO ne doit pas être réduite et si INCIVO a été arrêté, il ne doit pas être réintroduit.

Grossesse et exigences en matière de contraception

INCIVO devant être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, les contre-indications et mises en garde concernant ces médicaments s'appliquent à l'association thérapeutique.

Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises pour éviter une grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients de sexe masculin.

Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires de sexe masculin ainsi que les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent utiliser 2 méthodes efficaces de contraception pendant le traitement par INCIVO et après celui-ci, comme recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine et comme décrit ci-dessous.

Les contraceptifs hormonaux peuvent continuer à être utilisés mais ils peuvent ne pas être fiables durant la prise d'INCIVO et jusqu'à deux mois suivant l'arrêt du traitement par INCIVO (voir rubrique 4.5). Pendant cette période, les patientes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes efficaces de contraception non hormonales. Deux mois après la fin du traitement par INCIVO, les contraceptifs hormonaux peuvent être à nouveau utilisés comme l'une des deux méthodes efficaces de contraception requises.

Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.5 et 4.6.

Cardiovasculaire

Les résultats d'une étude menée chez des volontaires sains ont montré un effet modeste du télaprévir à la dose de 1 875 mg toutes les 8 heures sur l'intervalle QTcF avec une augmentation maximale de la moyenne ajustée au placebo de 8,0 msec (IC à 90% : 5,1-10,9) (voir rubrique 5.1). L'exposition à cette dose était comparable à celle des patients infectés par le VHC recevant une dose de 750 mg d'INCIVO toutes les 8 heures en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. La pertinence clinique potentielle de ces résultats est incertaine.

INCIVO doit être utilisé avec précaution avec la propafénone et le flécaïnide, antiarythmiques de classe Ic, incluant une surveillance clinique et ECG adaptée.

La prudence est recommandée lors de la prescription d'INCIVO en association avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT et qui sont des substrats du CYP3A tels que l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, le posaconazole, le voriconazole, le kétoconazole, le tacrolimus, et le salmétérol (voir rubrique 4.5). La co-administration d'INCIVO et de la dompéridone doit être évitée (voir rubrique 4.5). INCIVO est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques du médicament co-administré, ce qui peut entraîner une augmentation du risque des effets indésirables cardiaques associés. Dans le cas où la co-administration de ces médicaments avec INCIVO est jugée strictement nécessaire, une surveillance clinique, incluant des évaluations de l'ECG, est recommandée. Se reporter également à la rubrique 4.2 pour les médicaments qui sont contre-indiqués avec INCIVO.

L'utilisation d'INCIVO doit être évitée chez les patients présentant un allongement congénital de l'intervalle QT, ou des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QT ou de mort subite. Dans le cas où le traitement par INCIVO chez ces patients est jugé strictement nécessaire, les patients doivent être étroitement surveillés, notamment par des évaluations de l'ECG.

INCIVO doit être utilisé avec précaution chez les patients :

- ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT acquis;
- présentant une bradycardie cliniquement significative (fréquence cardiaque systématiquement < 50 bpm);
- ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite;
- traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT mais dont le métabolisme ne dépend pas majoritairement du CYP3A4 (par exemple la méthadone, voir rubrique 4.5).

Ces patients doivent être étroitement surveillés, notamment par des évaluations de l'ECG.

Les troubles électrolytiques (tels que hypokaliémie, hypomagnésémie et hypocalcémie) doivent être surveillés et corrigés, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par INCIVO.

Utilisation chez les patients atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé

Une hypoalbuminémie et un faible taux de plaquettes ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de complications sévères de la maladie hépatique et des traitements à base d'interféron (telles que décompensation hépatique, infections bactériennes sévères). Par ailleurs, des taux élevés d'anémie ont été observés lorsqu'INCIVO est utilisé avec le peginterféron et la ribavirine chez les patients ayant ces caractéristiques. L'utilisation d'INCIVO en association avec le peginterféron et la ribavirine n'est pas recommandée chez les patients ayant un taux de plaquettes < 90 000/mm³ et/ou un taux d'albumine < 3,3 g/dl. Lorsqu'INCIVO est utilisé chez les patients ayant une maladie hépatique à un stade avancé, une surveillance très étroite et une prise en charge précoce des effets indésirables sont recommandées.

Examens de laboratoire

Les taux d'ARN du VHC doivent être contrôlés aux semaines 4 et 12, et en fonction de l'état clinique (voir aussi les recommandations concernant l'arrêt du traitement par INCIVO, rubrique 4.2).

Avant l'initiation du traitement par INCIVO en association, les examens de laboratoire suivants doivent être réalisés chez tous les patients : numération formule sanguine incluant formule leucocytaire, électrolytes, créatininémie, bilan hépatique, TSH, acide urique.

Les valeurs de base recommandées avant l'initiation du traitement par INCIVO en association sont :

- Hémoglobine ≥ 12 g/dl (femmes); ≥ 13 g/dl (hommes)
- Taux de plaquettes $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$
- Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- Fonction thyroïdienne suffisamment contrôlée (TSH)
- Clairance de la créatinine calculée ≥ 50 ml/min
- Potassium $\geq 3,5$ mmol/l
- Albumine $> 3,3$ g/dl

Des examens hématologiques (incluant la formule leucocytaire) sont recommandés aux semaines 2, 4, 8 et 12 et dès que médicalement approprié.

Il est recommandé d'effectuer des examens biochimiques (électrolytes, créatininémie, acide urique, enzymes hépatiques, bilirubine, TSH) aussi souvent que les examens hématologiques ou dès que médicalement indiqué (voir rubrique 4.8).

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine, notamment pour les exigences en matière de tests de grossesse (voir rubrique 4.6).

Utilisation d'INCIVO en association avec le peginterféron alfa-2b

Les études de phase 3 ont toutes été menées avec le peginterféron alfa-2a en association avec INCIVO et la ribavirine. Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation d'INCIVO en association avec le peginterféron alfa-2b chez les patients en échec à un précédent traitement et les données chez les patients naïfs de traitement sont limitées. Dans une étude en ouvert, les sujets naïfs traités soit par peginterféron alfa-2a/ribavirine (n = 80), soit par peginterféron alfa-2b/ribavirine (n = 81) en association avec INCIVO avaient des taux de RVS comparables. Cependant, les patients traités par peginterféron alfa-2b ont présenté plus fréquemment un échappement virologique et étaient moins susceptibles d'atteindre le critère retenu pour être éligible à une réduction de la durée totale de traitement (voir rubrique 5.1).

En général

INCIVO ne doit pas être administré en monothérapie et doit être prescrit uniquement en association avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine. Les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine doivent donc être consultés avant de débiter un traitement par INCIVO.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le re-traitement des patients ayant échoué à un traitement comportant un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC (voir rubrique 5.1).

Réponse virologique insuffisante

Chez les patients ayant obtenu une réponse virale insuffisante, le traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.2 et 4.4, Examens de laboratoire).

Utilisation d'INCIVO dans le traitement d'autres génotypes du VHC

Les données cliniques concernant le traitement des patients infectés par des génotypes du VHC autres que le génotype 1 sont insuffisantes. Par conséquent, l'utilisation d'INCIVO chez des patients infectés par un génotype du VHC autre que le génotype 1 n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr < 50 ml/min) ou chez les patients sous hémodialyse n'ont pas été établis. Voir rubrique 4.4 Examens de laboratoire. Se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients ayant une clairance ClCr < 50 ml/min (voir aussi rubriques 4.2 et 5.2)

Insuffisance hépatique

INCIVO n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C, score ≥ 10) ou une maladie hépatique décompensée (ascite, saignement lié à une hypertension portale, encéphalopathie, et/ou ictère autre que le syndrome de Gilbert) et n'est pas recommandé dans ces populations.

INCIVO n'a pas été étudié chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B, score 7-9). Chez les patients non-infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée, une réduction de l'exposition au télaprévir a été observée. La dose d'INCIVO à utiliser chez les patients infectés par le VHC ayant une insuffisance hépatique modérée n'a pas été déterminée. Par conséquent, INCIVO n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine, qui doivent être co-administrés avec INCIVO.

Patients transplantés

INCIVO en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine a été étudié chez 74 patients infectés par le VHC-1, transplantés hépatiques sans cirrhose, recevant soit du tacrolimus, soit de la ciclosporine A. A l'initiation du traitement par INCIVO, il est nécessaire de réduire sensiblement les doses de tacrolimus ou de ciclosporine A co-administrées, notamment par un allongement de l'intervalle entre les doses de tacrolimus, afin de maintenir les concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur à des taux thérapeutiques. A la fin du traitement par INCIVO, il est nécessaire d'augmenter les doses de tacrolimus ou de ciclosporine A et l'intervalle entre les doses de tacrolimus devra être réduit. Certains patients peuvent avoir besoin de doses plus importantes de tacrolimus ou de ciclosporine A qu'au moment de l'initiation du traitement. Ces changements doivent s'appuyer sur une surveillance régulière des concentrations plasmatiques du tacrolimus ou de la ciclosporine A pendant le traitement par INCIVO. Pour des informations sur l'utilisation d'INCIVO en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine chez les patients infectés par le VHC-1, naïfs de traitement ou en échec à un précédent traitement, ayant subi une transplantation hépatique et ayant reçu un traitement stable par les immunosuppresseurs tacrolimus ou ciclosporine A, voir rubriques 4.2, 4.5, Immunosuppresseurs, 4.8 et 5.1.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le traitement par INCIVO en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine des patients en pré- ou péri-transplantation du foie ou d'autres organes.

Co-infection VHC/VIH

Les interactions entre le télaprévir et les agents antirétroviraux anti-VIH sont fréquentes et les recommandations du tableau 2 de la rubrique 4.5 doivent être suivies attentivement.

Concernant les traitements anti-VIH pouvant être utilisés (non limités à ceux décrits ci-dessous), les informations suivantes doivent être prises en compte :

Atazanavir/ritonavir : La fréquence des hyperbilirubinémies/ictères est élevée avec cette association. Dans l'étude HPC3008 (voir rubriques 4.8 et 5.1), une augmentation transitoire des taux de bilirubine, de grade 3 ($2,5 \leq 5 \times \text{LNS}$) et de grade 4 ($> 5 \times \text{LNS}$) était observée au cours du traitement par INCIVO chez respectivement, 39% et 22% des 59 patients sous atazanavir/ritonavir.

Efavirenz : avec cette association, la dose de télaprévir doit être augmentée à 1 125 mg trois fois par jour (toutes les 8 heures).

Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB.

Population pédiatrique

L'utilisation d'INCIVO n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

Troubles thyroïdiens

Une augmentation du taux d'hormone thyroïdienne (TSH) peut survenir au cours du traitement par INCIVO en association, ce qui peut indiquer une aggravation ou une récurrence d'une hypothyroïdie pré-existante ou antérieure ou un nouveau cas d'hypothyroïdie (voir rubrique 4.8). Les taux de TSH doivent être mesurés avant et pendant le traitement par INCIVO en association et contrôlés de façon cliniquement appropriée, notamment par une adaptation du traitement de substitution des hormones thyroïdiennes chez les patients ayant une hypothyroïdie pré-existante (voir rubrique 4.4, Examens de laboratoire).

Interactions médicamenteuses

Le télaprèvir est un puissant inhibiteur du CYP3A4, enzyme importante pour le métabolisme de nombreux médicaments. Des augmentations des expositions systémiques sont attendues lorsque le télaprèvir est associé à des médicaments fortement métabolisés par cette enzyme. Se reporter à la rubrique 4.3 pour la liste des médicaments contre-indiqués en association avec INCIVO en raison d'événements indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou en raison d'un risque de perte d'efficacité d'INCIVO. Se reporter à la rubrique 4.5 pour les interactions médicamenteuses établies et celles potentiellement significatives.

Information importante concernant certains composants d'INCIVO

Ce médicament contient 2,3 mg de sodium par comprimé, à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le télaprèvir est en partie métabolisé dans le foie par le CYP3A et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). D'autres enzymes sont aussi impliqués dans le métabolisme (voir rubrique 5.2). La co-administration d'INCIVO avec des médicaments induisant le CYP3A et/ou la P-gp peut entraîner une nette diminution des concentrations plasmatiques du télaprèvir. La co-administration d'INCIVO avec des médicaments inhibant le CYP3A et/ou la P-gp peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du télaprèvir.

INCIVO est un puissant inhibiteur temps-dépendant du CYP3A4, il inhibe aussi fortement la P-gp. Cette inhibition temps-dépendante du CYP3A4 indique que l'inhibition peut être plus intense durant les 2 premières semaines de traitement. Après la fin du traitement, il faut environ une semaine pour que l'effet inhibiteur disparaisse complètement. L'administration d'INCIVO peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats du CYP3A ou de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Sur la base des résultats des études cliniques d'interactions médicamenteuses (ex. escitalopram, zolpidem, éthinylestradiol), une induction des enzymes métaboliques par le télaprèvir ne peut être exclue.

Le télaprèvir inhibe les polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP) OATP1B1 et OATP2B1. Des précautions doivent être prises lorsqu'INCIVO est co-administré avec des médicaments transportés par ces transporteurs tels que fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, bosentan et répaglinide (voir tableau 2). La simvastatine est contre-indiquée en raison de l'augmentation prévisible et marquée de son exposition causée par de multiples mécanismes.

Selon les études *in vitro*, le télaprèvir peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend des transporteurs MATE-1 et MATE2-K (multidrug and toxin extrusion) (voir tableau 2).

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez l'adulte.

Co-administrations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

INCIVO ne doit pas être co-administré avec des substances actives dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquelles des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital tels que : une arythmie cardiaque (avec l'amiodarone, l'astémizole, le bépridil, le cisapride, le pimozide, la quinidine, la terfénaire), ou un vasospasme ou une ischémie périphériques (avec la dihydroergotamine, l'ergonovine, l'ergotamine, la méthylergonovine), ou une myopathie, notamment une rhabdomyolyse (avec la lovastatine, la simvastatine, l'atorvastatine), ou une sédation prolongée ou accrue, ou une dépression respiratoire (avec la quétiapine, le midazolam ou le triazolam administrés par voie orale), ou une hypotension ou une arythmie cardiaque (avec l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire).

INCIVO ne doit pas être co-administré avec des antiarythmiques de classe Ia ou III, à l'exception de la lidocaïne par voie intraveineuse.

INCIVO doit être utilisé avec précaution avec la propafénone et le flécaïnide, antiarythmiques de classe Ic, incluant une surveillance clinique et ECG adaptée (voir rubrique 4.4).

Rifampicine

La rifampicine réduit l'ASC plasmatique du télaprévir d'environ 92%. Par conséquent, INCIVO ne doit pas être co-administré avec la rifampicine.

*Millepertuis (*Hypericum perforatum*)*

Les concentrations plasmatiques du télaprévir peuvent être réduites par la prise concomitante d'une préparation à base de plantes de millepertuis (*Hypericum perforatum*). Par conséquent, les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à INCIVO.

Carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital

Une co-administration avec des inducteurs peut entraîner une diminution de l'exposition au télaprévir avec un risque de perte d'efficacité. Les inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

Inducteurs légers et modérés du CYP3A

Les inducteurs légers et modérés du CYP3A doivent être évités, particulièrement chez les patients non répondeurs à un précédent traitement (répondeurs partiels ou répondeurs nuls au peginterféron alfa/ribavirine), à moins que des recommandations de posologie spécifique ne soient données (se reporter au tableau 2).

Autres associations

Le tableau 2 fournit des recommandations posologiques tenant compte des interactions médicamenteuses avec INCIVO. Ces recommandations sont basées soit sur des études d'interaction (indiquées par un *) soit sur des interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue de l'interaction et du risque potentiel d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité. La plupart des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec une posologie de télaprévir de 750 mg toutes les 8 heures. Etant donné que la posologie de 1 125 mg deux fois par jour revient à la même posologie journalière avec les mêmes niveaux d'exposition au télaprévir, il est attendu que les interactions médicamenteuses correspondantes soient similaires.

Le sens de la flèche (\uparrow = augmentation, \downarrow = diminution, \leftrightarrow = pas de changement) pour chaque paramètre pharmacocinétique est basé sur l'intervalle de confiance à 90% du rapport des moyennes géométriques, qui est, soit compris dans (\leftrightarrow), soit en-dessous (\downarrow) ou au-dessus (\uparrow) de la fourchette de 80-125%.

| Tableau 2 : INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC LES AUTRES MEDICAMENTS | | |
|---|--|--|
| Médicament par domaine thérapeutique | Effet sur la concentration d'INCIVO ou du médicament co-administré et mécanisme possible | Commentaire clinique |
| ANALGÉSIFIQUES | | |
| alfentanil fentanyl | ↑ alfentanil ↑ fentanyl | Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et des effets indésirables (incluant la dépression respiratoire) est recommandée lorsque le télaprévir est co-administré avec l'alfentanil ou le fentanyl, y compris les formes orales, buccales et à libération prolongée transdermique ou transmuqueuse de fentanyl, particulièrement à l'initiation du traitement. Une adaptation posologique de l'alfentanil ou du fentanyl peut être nécessaire. Les effets les plus marqués sont attendus avec les formulations orales, nasales et buccales/sublinguales du fentanyl. |
| ANTIARYTHMIQUES | | |
| lidocaïne (voie intraveineuse) | ↑ lidocaïne inhibition du CYP3A | Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée lorsque la lidocaïne est administrée par voie intraveineuse dans le traitement de l'arythmie ventriculaire aigüe. |
| digoxine* | ↑ digoxine ASC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) effet sur le transport par la P-gp, dans l'intestin | Il faut initier le traitement par la dose de digoxine la plus faible. Les concentrations sériques de digoxine doivent être suivies et utilisées pour l'adaptation de la dose de digoxine jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché. |
| ANTIBIOTIQUES | | |
| clarithromycine érythromycine télithromycine troléandomycine | ↑ télaprévir ↑ antibiotiques inhibition du CYP3A | Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration avec INCIVO. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés avec la clarithromycine et l'érythromycine. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés avec la télithromycine (voir rubrique 4.4). |
| ANTICOAGULANTS | | |
| warfarine | ↑ ou ↓ warfarine modulation des enzymes métaboliques | Une surveillance de l'INR («international normalised ratio») est recommandée en cas de co-administration de la warfarine et du télaprévir. |
| dabigatran | ↑ dabigatran ↔ télaprévir effet sur le transport par la P-gp au niveau de l'intestin | Des précautions sont nécessaires, des examens de laboratoire et une surveillance clinique sont recommandés. |

| ANTIPILEPTIQUES | | |
|------------------------|---|--|
| carbamazépine* | ↓ télaprévir ASC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ carbamazépine ASC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) induction du CYP3A par la carbamazépine et inhibition du CYP3A par le télaprévir | La co-administration avec la carbamazépine est contre-indiquée. |
| phénytoïne* | ↓ télaprévir ASC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ phénytoïne ASC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) induction du CYP3A par la phénytoïne et inhibition du CYP3A par le télaprévir | La co-administration avec la phénytoïne est contre-indiquée. |
| phénobarbital | ↓ télaprévir ↑ ou ↓ phénobarbital induction du CYP3A par le phénobarbital et inhibition du CYP3A par le télaprévir | La co-administration avec le phénobarbital est contre-indiquée. |
| ANTIDEPRESSEURS | | |
| escitalopram* | ↔ télaprévir ↓ escitalopram ASC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mécanisme inconnu | Pertinence clinique inconnue. Il peut être nécessaire d'augmenter les doses en cas d'association au télaprévir. |
| trazodone | ↑ trazodone inhibition du CYP3A | L'utilisation concomitante peut entraîner des effets indésirables tels que nausées, vertiges, hypotension et syncope. En cas d'utilisation de la trazodone avec le télaprévir, l'association doit être utilisée avec précaution et une diminution de la dose de trazodone doit être envisagée. |
| ANTIDIABÉTIQUES | | |
| metformine | ↑ metformine inhibition des transporteurs MATE-1 et MATE2-K | Une surveillance étroite de l'efficacité et de la tolérance de la metformine est recommandée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'INCIVO chez les patients recevant de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine peut être nécessaire. |
| ANTIEMETIQUES | | |
| dompéridone | ↑ dompéridone inhibition du CYP3A | La co-administration de la dompéridone et d'INCIVO doit être évitée (voir rubrique 4.4). |

| ANTIFONGIQUES | | |
|---|--|---|
| kétoconazole* itraconazole posaconazole voriconazole | <p>↑ kétoconazole (200 mg) ASC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ kétoconazole (400 mg) ASC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ télaprèvir (avec le kétoconazole 400 mg) ASC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ ou ↓ voriconazole</p> <p>Inhibition du CYP3A. En raison des multiples enzymes impliqués dans le métabolisme du voriconazole, l'interaction avec le télaprèvir est difficilement prévisible.</p> | <p>Lorsqu'une co-administration est nécessaire, il est recommandé d'éviter des doses élevées d'itraconazole (> 200 mg/jour) ou de kétoconazole (> 200 mg /jour). La prudence est justifiée et une surveillance clinique est recommandée pour l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés avec le voriconazole et le posaconazole. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec le kétoconazole (voir rubrique 4.4). Le voriconazole ne doit pas être administré à des patients prenant le télaprèvir à moins qu'une évaluation du rapport bénéfice/risque ne le justifie.</p> |
| ANTIGOUTTEUX | | |
| colchicine | <p>↑ colchicine inhibition du CYP3A</p> | <p>La colchicine ne doit pas être co-administrée avec INCIVO chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, en raison du risque de toxicité de la colchicine. Chez les patients à fonction rénale et hépatique normale, il est recommandé d'interrompre le traitement par la colchicine ou de l'utiliser uniquement sur une durée limitée et à une dose réduite.</p> |
| ANTIMYCOBACTERIENS | | |
| rifabutine | <p>↓ télaprèvir ↑ rifabutine induction du CYP3A par la rifabutine, inhibition du CYP3A par le télaprèvir</p> | <p>Le télaprèvir peut s'avérer moins efficace en raison de la diminution des concentrations. L'utilisation concomitante de la rifabutine et du télaprèvir n'est pas recommandée.</p> |
| rifampicine* | <p>↓ télaprèvir ASC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicine induction du CYP3A par la rifampicine, inhibition du CYP3A par le télaprèvir</p> | <p>La co-administration de la rifampicine et du télaprèvir est contre-indiquée.</p> |
| ANTI-PSYCHOTIQUES | | |
| quétiapine | <p>En raison de l'inhibition du CYP3A par le télaprèvir, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.</p> | <p>L'administration concomitante d'INCIVO et de la quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Des concentrations plasmatiques élevées de quétiapine peuvent entraîner un coma.</p> |
| BENZODIAZEPINES | | |
| alprazolam* | <p>↑ alprazolam ASC 1,35 (1,23-1,49) C_{max} 0,97 (0,92-1,03)</p> | <p>Pertinence clinique inconnue.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| midazolam administré par voie parentérale* | ↑ midazolam (par voie intraveineuse) ASC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31) | La co-administration doit être réalisée dans une structure assurant un suivi clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une réduction de la posologie du midazolam administré par voie parentérale doit être envisagée, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée. La prise concomitante du midazolam ou du triazolam administrés par voie orale avec le télaprévir est contre-indiquée. |
| midazolam par voie orale * | ↑ midazolam (p.o.) ASC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25) | |
| triazolam par voie orale | ↑ triazolam inhibition du CYP3A | |
| zolpidem (sédatif non-benzodiazépine)* | ↓ zolpidem ASC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mécanisme inconnu | Pertinence clinique inconnue. Une augmentation de la dose de zolpidem peut être nécessaire afin de maintenir son efficacité. |
| INHIBITEURS CALCIQUES | | |
| amlodipine* | ↑ amlodipine ASC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) inhibition du CYP3A | Des précautions sont nécessaires, et une réduction de la dose d'amlodipine doit être envisagée. Une surveillance clinique est recommandée. |
| diltiazem félodipine nicardipine nifédipine nisoldipine vérapamil | ↑ inhibiteurs calciques inhibition du CYP3A et/ou effet sur le transport par la P-gp au niveau intestinal | Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique des patients est recommandée. |
| ANTAGONISTES CCR5 | | |
| maraviroc* | ↑ maraviroc ASC ₁₂ 9,43 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Les concentrations du télaprévir ne sont pas susceptibles d'être affectées par une co-administration avec le maraviroc (sur la base des données bibliographiques et de la voie d'élimination du télaprévir). | Maraviroc 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le télaprévir. |
| CORTICOÏDES | | |
| dexaméthasone par voie systémique | ↓ télaprévir induction du CYP3A | Une administration concomitante peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du télaprévir. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec précaution, ou des alternatives doivent être envisagées. |
| fluticasone budésonide par inhalation / voie nasale | ↑ fluticasone ↑ budésonide inhibition du CYP3A | Une co-administration de la fluticasone ou du budésonide avec le télaprévir n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice potentiel pour le patient dépasse le risque d'effets indésirables des corticoïdes systémiques. |

| ANTAGONISTE DES RECEPTEURS DE L'ENDOTHELINE | | |
|---|--|---|
| bosentan | ↑ bosentan ↓ télaprévir induction du CYP3A par le bosentan, inhibition du CYP3A et des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP) par le télaprévir | Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique recommandée. |
| ANTIRETROVIRAUX DU VIH : INHIBITEURS DE LA PROTEASE DU VIH (IP) | | |
| atazanavir/ritonavir* | ↓ télaprévir ASC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir ASC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) inhibition du CYP3A par le télaprévir | L'hyperbilirubinémie est fréquente avec cette association. Une surveillance de l'hyperbilirubinémie par des examens cliniques et biologiques est recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.8). |
| darunavir/ritonavir* | ↓ télaprévir ASC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir ASC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mécanisme inconnu | La co-administration de darunavir/ritonavir et du télaprévir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). |
| fosamprénavir/ritonavir* | ↓ télaprévir ASC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprénavir ASC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,55 (0,52-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) mécanisme inconnu | La co-administration de fosamprénavir/ritonavir et du télaprévir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). |
| lopinavir/ritonavir* | ↓ télaprévir ASC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir ASC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) mécanisme inconnu | La co-administration de lopinavir/ritonavir et du télaprévir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). |
| ANTIRETROVIRAUX DU VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | | |
| éfavirenz* | ↓ télaprévir 1 125 mg toutes les 8 heures (en comparaison à 750 mg toutes les 8 heures) ASC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ éfavirenz (+ TVR 1 125 mg toutes les 8 heures) ASC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) induction du CYP3A par l'éfavirenz | En cas de co-administration, le télaprévir doit être utilisé à la posologie 1 125 mg toutes les 8 heures (voir rubrique 4.4). |

| | | |
|--|---|---|
| fumarate de ténofovir disoproxil* | ↔ télaprévir ASC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ ténofovir ASC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) effet sur le transport par la P-gp au niveau intestinal | Une surveillance clinique et biologique accrue est préconisée (voir rubrique 4.4). |
| abacavir zidovudine | Non étudié. | Un effet du télaprévir sur les UDP-glucuronyltransférases ne peut être exclu et pourrait affecter les concentrations plasmatiques d'abacavir ou de zidovudine. |
| étravirine* | ↓ télaprévir 750 mg toutes les 8 h ASC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ étravirine (+ TVR 750 mg toutes les 8 h) ASC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10) | En cas de co-administration, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. |
| rilpivirine* | ↓ télaprévir 750 mg toutes les 8 h ASC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirine (+ TVR 750 mg toutes les 8 h) ASC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,81) C _{min} 1,93 (1,55-2,41) | En cas de co-administration, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. |
| INHIBITEURS DE L'INTEGRASE | | |
| raltégravir* | ↔ télaprévir ASC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltégravir ASC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53) | En cas de co-administration, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. |
| INHIBITEURS DE L'HMG CoA REDUCTASE | | |
| atorvastatine* | ↑ atorvastatine ASC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) inhibition du CYP3A et des OATP par le télaprévir | La co-administration de l'atorvastatine et du télaprévir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) |
| fluvastatine pitavastatine pravastatine rosuvastatine | ↑ statine inhibition du CYP3A et des OATP par le télaprévir | Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée. Voir rubrique 4.3 pour les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui sont contre-indiqués avec INCIVO. |

| CONTRACEPTIFS HORMONAUX / ŒSTROGENES | | |
|---|---|---|
| éthinyloestradiol* noréthindrone* | ↓ éthinyloestradiol ASC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noréthindrone ASC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mécanisme inconnu | Des méthodes supplémentaires de contraception non hormonale doivent être utilisées en cas de co-administration des contraceptifs hormonaux avec le télaprévir. Les patientes prenant des œstrogènes dans le cadre d'un traitement hormonal de substitution doivent être suivies sur le plan clinique afin de déceler tout signe de déficit œstrogénique. Se reporter aux rubriques 4.4 et 4.6. |
| IMMUNOSUPPRESSEURS | | |
| ciclosporine* tacrolimus* sirolimus | ↑ ciclosporine ASC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ tacrolimus ASC 70,3 (52,9-93,4)** C _{max} 9,35 (6,73-13,0)** ↑ sirolimus ↑ télaprévir **calculé sur la base des données obtenues avec une dose réduite inhibition du CYP3A inhibition des protéines de transport | De nettes réductions de dose, avec ou sans espacement plus important des doses de l'immunosuppresseur seront nécessaires. Une surveillance étroite des taux sanguins d'immunosuppresseurs, de la fonction rénale et des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs sont recommandés en cas de co-administration avec le télaprévir. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). |
| BETA-AGONISTES INHALES | | |
| salmétérol | ↑ salmétérol inhibition du CYP3A | Une administration concomitante du salmétérol et du télaprévir n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale (voir rubrique 4.4). |
| SECRETAGOGUES D'INSULINE | | |
| répaglinide | ↑ répaglinide inhibition des OATP par le télaprévir | Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée. |
| ANALGESIFS OPIOIDES | | |
| méthadone* | ↓ R-méthadone ASC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Pas d'effet sur les concentrations de R-méthadone non liée. Déplacement de la méthadone des protéines plasmatiques | Aucune adaptation de la dose de méthadone n'est requise lorsqu'on initie une co-administration avec le télaprévir. Toutefois, une surveillance clinique est recommandée, car la dose de méthadone au cours du traitement d'entretien peut devoir être adaptée chez certains patients. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés avec la méthadone (voir rubrique 4.4). Des ECG doivent être réalisés avant et régulièrement pendant le traitement par télaprévir. |

| | | |
|--|---|--|
| buprénorphine* | ↔ buprénorphine ASC 0,96 (0,84-1,10) C _{max} 0,80 (0,69-0,93) C _{min} 1,06 (0,87-1,30) | Aucune adaptation de la dose de buprénorphine n'est nécessaire lors d'une co-administration avec le télaprévir. |
| INHIBITEURS DE LA PDE-5 | | |
| sildénafil tadalafil vardénafil | ↑ inhibiteurs de la PDE-5 inhibition du CYP3A | La co-administration du sildénafil ou du vardénafil avec le télaprévir n'est pas recommandée. Le tadalafil utilisé dans le traitement des troubles de l'érection peut être utilisé avec précaution à une dose unique ne dépassant pas 10 mg en 72 heures et en réalisant une surveillance accrue des événements indésirables associés au tadalafil. La co-administration de télaprévir avec le sildénafil ou le tadalafil utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS | | |
| ésoméprazole* | ↔ télaprévir ASC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06) | Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés sans adaptation de dose. |

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'INCIVO chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction chez l'homme (voir rubrique 5.3). INCIVO n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Contraception chez les hommes et les femmes

INCIVO devant être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, les contre-indications et mises en garde applicables à ces médicaments s'appliquent à l'association thérapeutique.

En raison du traitement associant le peginterféron alfa et la ribavirine, les patientes en âge de procréer et leurs partenaires de sexe masculin ainsi que les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent utiliser 2 méthodes efficaces de contraception pendant le traitement par INCIVO. Après la fin du traitement par INCIVO, les recommandations sur la contraception, telles que décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine et ci-dessous, doivent être suivies.

Les contraceptifs hormonaux peuvent continuer à être utilisés mais ils peuvent ne pas être fiables durant la prise d'INCIVO et jusqu'à 2 mois suivant l'arrêt du traitement par INCIVO (voir rubrique 4.5). Pendant cette période, les patientes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes efficaces de contraception non hormonales. Deux mois après la fin du traitement par INCIVO, les contraceptifs hormonaux peuvent être à nouveau utilisés comme l'une des deux méthodes efficaces de contraception requises.

Pour plus d'informations, se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit de la ribavirine et du peginterféron alfa.

Allaitement

Chez le rat, le télaprévir et son principal métabolite sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si INCIVO est excrété dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons allaités, risque dû au traitement associant INCIVO au peginterféron alfa et à la ribavirine,

l'allaitement doit être arrêté avant l'initiation du traitement. Voir également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Fertilité

INCIVO n'a eu aucun effet sur la fertilité ou la fécondité, lors des études chez le rat.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

INCIVO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude relative aux effets d'INCIVO sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. La survenue de syncope et de rétinopathie a été rapportée chez certains patients prenant INCIVO. Ces effets doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Pour plus d'informations, se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil général de sécurité d'emploi d'INCIVO est basé sur les données des essais cliniques de phase 2 et 3 (contrôlés et non contrôlés) qui ont inclus 3 441 patients ayant reçu INCIVO en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, et des effets indésirables rapportés spontanément après sa commercialisation.

INCIVO doit être administré avec le peginterféron alfa et la ribavirine. Se reporter à leur Résumé des Caractéristiques du Produit respectif pour les effets indésirables qui leur sont associés.

L'incidence des effets indésirables (EI) d'intensité modérée ou plus (\geq Grade 2) était plus élevée dans le groupe INCIVO que dans le groupe placebo.

Pendant la phase de traitement par INCIVO/placebo, les EI de grade 2 ou plus les plus fréquemment rapportés dans le groupe INCIVO (incidence \geq 5%) étaient : anémie, éruption cutanée, prurit, nausées et diarrhée.

Pendant la phase de traitement par INCIVO/placebo, les EI de grade 3 ou plus les plus fréquemment rapportés dans le groupe INCIVO (incidence \geq 1%) étaient : anémie, éruption cutanée, thrombopénie, lymphopénie, prurit et nausées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI liés à INCIVO sont présentés dans le tableau 3.

Les EI sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (\geq 1/10), fréquent (\geq 1/100 à $<$ 1/10), peu fréquent (\geq 1/1 000 à $<$ 1/100) et rare (\geq 1/10 000 à $<$ 1/1 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les EI sont présentés par ordre de gravité décroissante.

| Tableau 3 : Effets indésirables d'INCIVO (associé au peginterféron alfa et à la ribavirine) chez des patients infectés par le VHC, lors des essais cliniques^a et après commercialisation | | |
|--|-------------------------------|--|
| Classe de système d'organes | Catégorie de fréquence | Effets indésirables INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine en association thérapeutique |
| Infections et infestations | fréquent | candidose orale |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | très fréquent | anémie |
| | fréquent | thrombopénie ^b , lymphopénie ^b |
| Affections endocriniennes | fréquent | hypothyroïdie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | fréquent | hyperuricémie ^b , hypokaliémie ^b |
| | peu fréquent | goutte |
| Affections du système nerveux | fréquent | dysgueusie, syncope |
| Affections oculaires | peu fréquent | rétinopathie |

| | | |
|---|---------------|---|
| Affections gastro-intestinales | très fréquent | nausées, diarrhée, vomissements, hémorroïdes, proctalgie |
| | fréquent | prurit anal, hémorragie rectale et fissure anale |
| | peu fréquent | proctite, pancréatite |
| Affections hépatobiliaires | fréquent | hyperbilirubinémie ^b |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | très fréquent | prurit, éruption cutanée |
| | fréquent | eczéma, gonflement du visage, éruption cutanée exfoliative |
| | peu fréquent | DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), urticaire |
| | rare | syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell et érythème polymorphe |
| Affections du rein et des voies urinaires | peu fréquent | augmentation de la créatinine plasmatique ^b , azotémie pré-rénale avec ou sans insuffisance rénale aiguë |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | fréquent | œdème périphérique, goût du produit anormal |

^a les études de phase 2 et de phase 3 contrôlées versus placebo (données compilées) ont inclus 346 patients infectés par le VHC.

^b les taux d'incidence sont basés sur le nombre d'événements indésirables rapportés (pour plus d'informations, voir « Anomalies de laboratoire » ci-dessous)

Dans l'analyse d'une autre étude, l'étude C211, le profil de sécurité d'emploi de l'association médicamenteuse comportant INCIVO à la dose de 1 125 mg deux fois par jour était similaire à celui obtenu chez des patients recevant l'association médicamenteuse comportant INCIVO à la dose de 750 mg toutes les 8 heures. Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée.

Anomalies de laboratoire

Une sélection des anomalies de laboratoire à intensité modérée ou plus (\geq grade 2), issues des données compilées des essais de phase 2 et de phase 3 contrôlés versus placebo, représentant une aggravation par rapport à l'état initial et considérées comme des EI observés chez des patients infectés par le VHC traités par INCIVO en association, est présentée dans le tableau ci-dessous :

| Tableau 4 : Sélection des anomalies de laboratoire (DAIDS^a Grade \geq 2) issues des données compilées des essais de phase 2 et de phase 3 contrôlés versus placebo, représentant une aggravation par rapport à l'état initial et considérées comme des effets indésirables chez des patients infectés par le VHC traités par INCIVO en association | | | | |
|---|-------------------------------|--|---|------------------------|
| | | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| Augmentation ^b | | | | |
| | acide urique | 17,9% (10,1-12,0 mg/dl) | 4,6% (12,1-15,0 mg/dl) | 1,1% (> 15,0 mg/dl) |
| | bilirubine | 13,6% (1,6-2,5 x LSN) | 3,6% (2,6-5,0 x LSN) | 0,3% (> 5,0 x LSN) |
| | cholestérol total | 15,4% (6,20– 7,77 mmol/l 240-300 mg/dl) | 2,0% (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl) | NA |
| | lipoprotéine de basse densité | 6,9% (4,13– 4,90 mmol/l 160–190 mg/dl) | 2,5% (\geq 4,91 mmol/l \geq 191 mg/dl) | NA |
| | créatinine | 0,9% (1,4–1,8 x LSN) | 0,2% (1,9-3,4 x LSN) | 0% (> 3,4 x LSN) |

| Diminution ^b | | | | |
|-------------------------|---------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| | hémoglobine | 27,0% (9,0-9,9 g/dl ou toute diminution de 3,5-4,4 g/dl) | 51,1% (7,0-8,9 g/dl ou toute diminution ≥ 4,5 g/dl) | 1,1% (< 7,0 g/dl) |
| | nombre de plaquettes | 24,4% (50 000– 99 999/mm ³) | 2,8% (25 000– 49 999/mm ³) | 0,2% (< 25 000/mm ³) |
| | nombre absolu de lymphocytes | 13,1% (500-599/mm ³) | 11,8% (350-499/mm ³) | 4,8% (< 350/mm ³) |
| | potassium | 1,6% (2,5–2,9 mEq/l) | 0% (2,0–2,4 mEq/l) | 0% (< 2,0 mEq/l) |

NA = non applicable

^a Le tableau DAIDS ("Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events" version 1.0, décembre 2004) a été utilisé dans la compilation des bases de données de laboratoire.

^b L'incidence a été calculée à partir du nombre de patients pour chaque paramètre.

La majorité des paramètres de laboratoire sont revenus aux valeurs observées avec le peginterféron alfa et la ribavirine à la semaine 24, à l'exception du nombre de plaquettes, resté à des taux inférieurs à ceux observés avec le peginterféron alfa et la ribavirine jusqu'à la semaine 48 (voir rubrique 4.4).

Des élévations de l'uricémie sont très fréquemment observées au cours du traitement par INCIVO associé au peginterféron alfa et à la ribavirine. Après la fin du traitement par INCIVO, les taux d'acide urique diminuent généralement au cours des 8 semaines suivantes et sont comparables à ceux observés chez les patients recevant le peginterféron alfa et la ribavirine seuls.

Description d'effets indésirables particuliers

Eruption cutanée

Des réactions cutanées sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être fatales, ont été rapportées lors du traitement par INCIVO en association, incluant des cas de DRESS, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell (voir rubrique 4.4). Dans les essais cliniques de phase 2 et 3 contrôlés versus placebo, l'incidence globale et la sévérité des éruptions cutanées ont augmenté lorsqu'INCIVO était associé au peginterféron alfa et à la ribavirine. Au cours du traitement par INCIVO, des éruptions cutanées (tous grades confondus) ont été rapportées chez 55% des patients ayant reçu INCIVO en association au peginterféron alfa et à la ribavirine et chez 33% des patients ayant reçu uniquement le peginterféron alfa et la ribavirine.

Plus de 90% des éruptions cutanées étaient d'intensité légère ou modérée. L'éruption cutanée rapportée au cours du traitement par INCIVO en association a été évaluée comme étant de type prurigineux, eczémaux, et recouvrant moins de 30% de la surface corporelle. La moitié des cas d'éruptions cutanées ont débuté au cours des 4 premières semaines, mais l'éruption cutanée peut survenir à tout moment au cours du traitement par INCIVO en association. L'arrêt du traitement par INCIVO en association n'est pas requis en cas d'éruption cutanée légère ou modérée.

Pour les recommandations sur la surveillance des éruptions cutanées et sur l'arrêt d'INCIVO, de la ribavirine et du peginterféron alfa, voir rubrique 4.4. Les patients présentant des éruptions cutanées légères à modérées doivent être surveillés à la recherche de signes d'aggravation; toutefois, l'aggravation était peu fréquente (moins de 10%). Dans les essais cliniques, la majorité des patients ont reçu des antihistaminiques et des corticoïdes locaux. Une amélioration des éruptions cutanées survient après la fin du traitement ou l'interruption du traitement par INCIVO; cependant la disparition des éruptions cutanées peut prendre plusieurs semaines.

Anémie

Dans les essais de phases 2 et 3 contrôlés versus placebo, une anémie (tous grades confondus) a été rapportée chez 32,1% des patients ayant reçu INCIVO en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine et chez 14,8% des patients ayant reçu uniquement du peginterféron alfa et de la ribavirine.

Des réductions de la dose de ribavirine ont été réalisées pour la prise en charge de l'anémie. 21,6% des patients recevant INCIVO en association ont requis une réduction de la dose de ribavirine en raison d'une anémie, comparés à 9,4% des patients recevant le peginterféron alfa et la ribavirine seuls. Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) n'étaient généralement pas autorisés, et n'ont été utilisés que chez 1% des patients dans les essais cliniques de phase 2 et 3. Dans les essais de phase 2 et 3 contrôlés versus placebo, des cas de transfusions ont été rapportés durant la phase de traitement par INCIVO/placebo chez 2,5% des patients recevant INCIVO en association et chez 0,7% des patients recevant le peginterféron alfa et la ribavirine seuls. Les taux de transfusion pendant toute la période de l'étude étaient respectivement, de 4,6% et 1,6%. Dans les essais de phase 2 et 3 contrôlés versus placebo, 1,9% des patients ont arrêté INCIVO seul et 0,9% ont arrêté INCIVO en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine en raison d'une anémie, comparés à 0,5% des patients recevant uniquement du peginterféron alfa et de la ribavirine (voir rubrique 4.4).

Signes et symptômes anorectaux

Dans les essais cliniques, la majorité de ces événements (par ex. hémorroïdes, inconfort ano-rectal, prurit anal et sensation de brûlure anale) étaient d'intensité légère à modérée, très peu ont conduit à un arrêt du traitement et ils ont disparu après la fin de la prise d'INCIVO.

Patients co-infectés par le VIH-1

Le profil général de sécurité d'emploi d'INCIVO chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, (qu'ils soient traités ou non par un antirétroviral), était similaire au profil de sécurité d'emploi chez les patients mono-infectés par le VHC, excepté pour les patients recevant l'azacavir/ritonavir, qui ont fréquemment présenté une augmentation transitoire des taux de bilirubine indirecte (dont les grades 3 à 4) jusqu'à la semaine 2 avec retour à une valeur proche du taux initial à la semaine 12 (voir rubrique 4.4).

Patients transplantés hépatiques sans cirrhose

Le profil général de sécurité d'emploi d'INCIVO chez les patients infectés par le VHC-1, naïfs de traitement ou en échec à un précédent traitement, transplantés hépatiques et sous traitement stable par les immunosuppresseurs tacrolimus ou ciclosporine A, était généralement similaire au profil de sécurité d'emploi d'INCIVO chez les patients sans antécédent de transplantation hépatique, même si une anémie a été reportée plus fréquemment pendant la phase de traitement par INCIVO (55,4% versus 32,1% dans les données de tolérance compilées des études de Phase 2-3). Pour la prise en charge de l'anémie, une dose initiale plus faible de ribavirine (600 mg/jour) a été utilisée à l'initiation du traitement par INCIVO ; durant toute la phase de traitement, 36,5% des patients ont eu une réduction supplémentaire de la dose de ribavirine, 41,9% ont reçu des ASE et 21,6% ont reçu des transfusions sanguines (voir rubriques 4.4 et 4.5, Immunosuppresseurs).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'INCIVO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose la plus élevée d'INCIVO administrée était de 1 875 mg toutes les 8 heures pendant 4 jours chez des volontaires sains. Dans cette étude, les événements indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment avec le schéma de 1 875 mg toutes les 8 heures qu'avec le schéma de 750 mg toutes les 8 heures : nausées, céphalée, diarrhée, perte d'appétit, dysgueusie et vomissements.

Aucun antidote spécifique n'est disponible en cas de surdosage avec INCIVO. Le traitement d'un surdosage avec INCIVO consiste en des mesures générales de prise en charge, incluant une surveillance des signes vitaux et une observation de l'état clinique du patient. Le cas échéant, une

élimination de la substance active non absorbée sera obtenue par vomissement ou par lavage gastrique. Un lavage gastrique ne doit être réalisé que s'il peut être réalisé dans l'heure qui suit l'ingestion. L'administration de charbon activé peut également être utilisée pour aider à l'élimination de la substance active non absorbée.

On ignore si le télaprévir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à action directe, code ATC : J05AE11.

Mécanisme d'action

Le télaprévir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3•4A du VHC, qui est essentielle pour la réplication virale.

Études *in vitro*

Activité du télaprévir contre le VHC

Lors d'un test réplicon du virus VHC de sous-type 1b, la CI_{50} du télaprévir vis à vis du VHC de type sauvage était de 0,354 μ M ce qui est comparable à la CI_{50} de 0,28 μ M obtenue lors d'un test avec un virus infectieux de sous-type 1a.

Résistance

Des variants du VHC associés à un échec virologique en cours de traitement ou à une rechute ont été évalués par mutagenèse dirigée lors d'un test réplicon. Les variants V36A/M, T54A/S, R155K/T et A156S présentaient des niveaux de résistance *in vitro* au télaprévir plus faibles (augmentation de 3 à 25 fois de la CI_{50} du télaprévir) et les variants A156V/T et V36M+R155K présentaient des niveaux de résistance *in vitro* au télaprévir plus élevés (augmentation > 25 fois de la CI_{50} du télaprévir). Des réplicons de variants générés à partir de séquences obtenues chez des patients ont montré des résultats similaires.

La capacité de réplication *in vitro* des variants résistants au télaprévir était inférieure à celle du virus de type sauvage.

Résistance croisée

La résistance croisée des variants résistants au télaprévir a été évaluée vis à vis des inhibiteurs de protéase représentatifs dans le système de réplicons du VHC. Les réplicons avec substitutions uniques en position 155 ou 156 et les doubles variants avec des substitutions au niveau des résidus 36 et 155 ont montré une résistance croisée à tous les inhibiteurs de protéase testés avec de grands écarts de sensibilité. Tous les variants résistants au télaprévir étudiés sont restés totalement sensibles à l'interféron alfa, à la ribavirine et aux inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la polymérase du VHC représentatifs dans le système de réplicons. Il n'existe pas de donnée clinique concernant le re-traitement des patients ayant échoué à un traitement à base d'un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC tel que le télaprévir, ni de donnée concernant le traitement par des cures répétées de télaprévir.

Études de virologie clinique

Dans les essais cliniques de phase 2 et 3 du télaprévir, les patients naïfs de traitement et les sujets ayant échoué à un précédent traitement chez qui prédominaient des variants résistants au télaprévir à l'état initial (avant traitement) étaient rares (V36M, T54A et R155K < 1% et T54S 2,7%). La prédominance d'un variant résistant au télaprévir à l'état initial n'empêche pas la réussite du traitement par télaprévir, peginterféron alfa et ribavirine. La prédominance de variants résistants au télaprévir à l'état initial a un impact vraisemblablement plus important chez les patients avec une faible réponse à l'interféron, comme les répondeurs nuls à un précédent traitement.

Au total, 215 des 1 169 patients traités selon un schéma T12/PR dans un essai clinique de phase 3 ont présenté un échec virologique en cours de traitement (n = 125) ou une rechute (n = 90). A partir des analyses de séquençage de population du VHC chez ces 215 patients, l'émergence de variants du VHC résistants au télaprévir a été détectée chez 105 patients (84%) en échec virologique et chez 55 patients (61%) en rechute et des virus de type sauvage ont été détectés chez 15 patients (12%) en échec virologique et chez 24 patients (27%) en rechute. Les données de séquençage du VHC n'étaient pas disponibles pour 16 patients (7%). Les analyses de séquence des variants résistants au télaprévir ont permis d'identifier des substitutions en 4 positions dans la région de la protéase NS3-4A, cohérentes avec le mécanisme d'action du télaprévir (V36A/M, T54A/S, R155K/T et A156S/T/V). Dans l'essai clinique de phase 3 C211, il n'y avait aucune différence dans le type de variants émergents entre les patients ayant reçu 1 125 mg de télaprévir deux fois par jour et ceux ayant reçu 750 mg de télaprévir toutes les 8 heures. Les pourcentages de patients ayant présenté des variants résistants au télaprévir au moment de l'échec étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Un échec virologique en cours de traitement par télaprévir était principalement associé à la présence de variants ayant un niveau de résistance élevé au télaprévir et une rechute était principalement associée à la présence de variants ayant un niveau de résistance faible ou au virus de type sauvage.

Les patients infectés par le génotype 1a du VHC présentaient majoritairement des variants V36M et R155K seuls et combinés, alors que les patients infectés par le génotype 1b du VHC présentaient majoritairement des variants V36A, T54A/S et A156S/T/V. Cette différence s'explique certainement par une barrière génétique plus élevée du génotype 1b par rapport au génotype 1a vis à vis des substitutions V36M et R155K. Parmi les patients traités par télaprévir, l'échec virologique sous traitement était plus fréquent chez les patients infectés par le génotype 1a que chez les patients infectés par le génotype 1b, et plus fréquent chez les répondeurs nuls à un précédent traitement que dans les autres populations (sujets naïfs de traitement, sujets rechuteurs à un précédent traitement ou répondeurs partiels à un précédent traitement ; voir rubrique 5.1, Expérience clinique, Efficacité chez les adultes précédemment traités).

Le profil de résistance observé dans l'étude HPC3008 chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 était similaire au profil de résistance chez les patients mono-infectés par le VHC.

Le profil de résistance observé dans l'étude HPC3006 chez les patients infectés par le VHC-1, naïfs de traitement ou en échec à un précédent traitement, transplantés hépatiques et sous traitement stable par les immunosuppresseurs tacrolimus ou ciclosporine A, était similaire au profil de résistance chez les patients infectés par le VHC sans transplantation hépatique.

L'analyse des données de suivi des patients traités par INCIVO n'ayant pas obtenu une RVS a montré que la population du virus de type sauvage augmentait et que la population de variants résistants au télaprévir devenait indétectable au cours du temps après la fin du traitement par télaprévir. Sur un ensemble regroupant 255 patients naïfs de traitement et prétraités inclus dans les études de phase 3, 108, 111 et 216 et chez qui des variants résistants au télaprévir étaient apparus pendant le traitement, 162 (60%) patients ne présentaient plus de variants résistants détectés par séquençage de population (suivi médian de 10 mois). Sur les 393 variants résistants détectés chez ces 255 patients, 68% des variants NS3-36, 84% des variants NS3-54, 59% des variants NS3-155, 86% des variants NS3-156 et 52% des variants NS3-36M+NS3-155K n'étaient plus détectés.

Dans une étude de suivi portant sur 98 patients naïfs de traitement ou en échec d'un précédent traitement, ayant reçu un traitement par télaprévir dans le cadre d'études de phase 2 ou de phase 3 et n'ayant pas atteint une RVS, les variants résistants au télaprévir n'étaient plus détectés chez 85% (83/98) des patients (médiane de suivi de 27,5 mois). L'analyse de séquence de clones d'un sous-groupe de patients infectés par le VHC de type sauvage par séquençage de population (n = 20), comparant la fréquence des variants résistants avant le début du traitement par télaprévir et durant le suivi, a démontré que la population des variants du VHC était revenue au niveau avant traitement chez tous les patients. Le temps médian pour que les variants résistants au télaprévir deviennent indétectables par séquençage de population était plus long pour les variants NS3-36 (6 mois), NS3-155 (9 mois) et NS3-36M+NS3-155K (12 mois), retrouvés principalement chez les patients infectés par le

génotype 1a que pour les variants NS3-54 (2 mois) et NS3-156 (3 mois), retrouvés principalement chez les patients infectés par le génotype 1b.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité d'INCIVO chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ont été évaluées dans quatre études de phase 3 : 3 menées chez des patients naïfs de traitement et 1 menée chez des patients précédemment traités (rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls). Les patients de ces études, 108, 111 et C216, avaient une maladie hépatique compensée, un taux d'ARN du VHC détectable et une histopathologie hépatique compatible avec une hépatite C chronique. Sauf indication contraire, le télaprévir était administré à la dose de 750 mg toutes les 8 heures ; la dose de peginterféron alfa-2a était de 180 µg/semaine et la dose de ribavirine était de 1 000 mg/jour (patients pesant moins de 75 kg) ou de 1 200 mg/jour (patients pesant 75 kg et plus). Les taux d'ARN du VHC plasmatique ont été mesurés à l'aide du test COBAS® TaqMan® VHC (version 2.0) avec le High Pure System. La limite inférieure de quantification de la méthode de dosage était de 25 UI/ml.

Dans la description des résultats des études de phase 3 108, 111 et C216, la RVS, considérée comme une guérison virologique, était définie sur la base d'une évaluation de l'ARN du VHC dans la fenêtre de visite correspondant à la semaine 72 de l'étude, en prenant la dernière mesure de la fenêtre. En cas de données manquantes au cours de la fenêtre de la semaine 72, la dernière mesure de l'ARN du VHC à compter de la semaine 12 de suivi, a été utilisée. De plus, la limite de quantification de 25 UI/ml a été utilisée pour déterminer la RVS.

Dans la description des résultats des études de phase 3 C 211, HPC3003 et HPC3006, la RVS12, considérée comme une guérison virologique, était définie sur la base de l'ARN du VHC en-dessous de la limite de quantification (25 UI/ml) en prenant la dernière mesure de la fenêtre de visite 12 semaines après la fin prévue du traitement.

Efficacité chez les adultes naïfs de traitement

Etude C211

L'étude C211 était une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, menée chez des patients naïfs de traitement qui ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement : INCIVO 750 mg toutes les 8 heures [T12(3x8h)/PR] ou INCIVO 1 125 mg deux fois par jour [T12(2 fois/j)/PR] en association avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de T12(2 fois/j)/PR par rapport à T12(3x8h)/PR. Tous les patients ont reçu 12 semaines de traitement par INCIVO en association avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine. A la semaine 12, à la fin du traitement par INCIVO, les patients ont continué le traitement par le peginterféron alfa-2a et la ribavirine. La durée totale de traitement était déterminée selon la réponse virologique individuelle en cours de traitement de patients. Si un patient avait un ARN du VHC indétectable (cible non détectée) à la semaine 4, la durée totale de traitement était de 24 semaines. Dans le cas contraire, la durée totale de traitement était de 48 semaines.

Les 740 patients inclus avaient un âge median de 51 ans (écart : 18 à 70 ans) ; 60% des patients étaient des hommes ; 21% avaient un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m² ; 5% étaient noirs ; 2% étaient asiatiques ; 85% avaient un taux initial d'ARN du VHC $\geq 800\,000$ UI/ml ; 15% présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont ; 14% avaient une cirrhose ; 57% étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 43% par un VHC de génotype 1b.

Le taux de RVS12 pour le groupe T12(2 fois/j)/PR était de 74% (274/369) contre 73% (270/371) dans le groupe T12(3x8h)/PR avec un intervalle de confiance à 95% de la différence ; -4,9%, 12,0%. La limite inférieure de l'IC95% (-4,9%) était plus élevée que la marge de non-infériorité pré-déterminée de -11%, donc la non-infériorité de T12(2 fois/j)/PR par rapport à T12(3x8h)/PR a été démontrée. Le tableau 5 montre les taux de réponse obtenus pour le groupe T12(2 fois/j)/PR et le groupe T12(3x8h)/PR.

| Résultat du traitement | T12(2 fois/j)/PR N = 369 % (n/N) | T12(3x8h)/PR N = 371 % (n/N) |
|--|---|---|
| RVS12 | 74% (274/369) | 73% (270/371) |
| ARN du VHC indétectable (cible non détectée) à la semaine 4 ^a | 69% (256/369) | 67% (250/371) |
| ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 | 66% (244/369) | 63% (234/371) |
| RVS chez les patients avec ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 | 89% (218/244) | 89% (209/234) |
| RVS chez les patients sans ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 | 45% (56/125) | 45% (61/137) |
| Patients sans RVS | 26% (95/369) | 27% (101/371) |
| Echec virologique sous traitement ^b | 10% (38/369) | 10% (36/371) |
| Rechute ^c | 8% (23/300) | 6% (19/293) |
| Autre ^d | 9% (34/369) | 12% (46/371) |

T12(2 fois/j)/PR : INCIVO 1 125 mg deux fois par jour pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines.

T12(3x8h)/PR : INCIVO 750 mg toutes les 8 heures pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines.

^a Patients avec une durée totale de traitement prévue de 24 semaines.

^b L'échec virologique sous traitement inclut les patients qui ont suivi les recommandations virologiques d'arrêt de traitement définies par le protocole et/ou qui ont présenté un échappement virologique.

^c La rechute a été définie comme le fait d'avoir moins de 25 UI/ml à la date programmée de fin de traitement suivi par un taux d'ARN du VHC \geq 25 UI/ml à la dernière observation lors de la fenêtre de visite de suivi de la RVS. Le dénominateur pour le calcul du taux de rechute représente le nombre de patients avec une réponse à la fin du traitement (ARN du VHC < 25 UI/ml).

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

Le Tableau 6 montre les taux de RVS en fonction du génotype IL28B et du stade de fibrose hépatique à l'inclusion.

| Sous-groupe | T12(2 fois/j)/PR N = 369 % (n/N) | T12(3x8h)/PR N = 371 % (n/N) |
|---|---|---|
| Génotype IL28B | | |
| CC | 92% (97/105) | 87% (92/106) |
| CT | 67% (139/206) | 68% (141/208) |
| TT | 66% (38/58) | 65% (37/57) |
| Stade de fibrose hépatique à l'inclusion | | |
| Pas de fibrose ou fibrose légère | 80% (138/172) | 79% (140/177) |
| Fibrose portale | 79% (75/95) | 80% (68/85) |
| Fibrose sévère/ Fibrose en pont | 67% (32/48) | 64% (38/59) |
| Cirrhose | 54% (29/54) | 49% (24/49) |

T12(2fois/j)/PR : INCIVO 1 125 mg deux fois par jour pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines.

T12(3x8h)/PR : INCIVO 750 mg toutes les 8 heures pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines.

Étude 108 (ADVANCE)

L'étude 108 était une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée versus placebo, menée chez des patients naïfs de traitement. INCIVO a été administré

pendant les 8 premières semaines de traitement (schéma T8/PR) ou les 12 premières semaines de traitement (schéma T12/PR) en association avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine administrés pendant 24 ou 48 semaines. Les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 ont reçu un traitement par peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 semaines et les patients qui ne présentaient pas un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 ont reçu un traitement par peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines. La durée de traitement du groupe contrôle (Pbo/PR) avait été fixée à 48 semaines, avec un placebo du télaprévir administré pendant les 12 premières semaines et le peginterféron alfa-2a et la ribavirine pendant 48 semaines.

L'âge médian des 1 088 patients inclus était de 49 ans (de 18 à 69 ans) ; 58% des patients étaient de sexe masculin ; 23% avaient un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 9% étaient noirs ; 11% étaient hispaniques ou latino-américains ; 77% avaient un taux initial d'ARN du VHC $\geq 800\,000 \text{ UI/ml}$; 15% présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont ; 6% avaient une cirrhose ; 59% étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 40% par un VHC de génotype 1b.

Le taux de RVS pour le groupe T8/PR était de 72% (261/364) ($P < 0,0001$ par rapport au groupe Pbo/PR48). Le tableau 7 montre les taux de réponse obtenus pour le groupe T12/PR (correspondant au schéma recommandé) et le groupe Pbo/PR48.

| Résultat du traitement | T12/PR N = 363 n/N (%) | Pbo/PR48 N = 361 n/N (%) |
|---|--|--|
| RVS^a | 79% (285/363) (74%, 83%) ^b | 46% (166/361) (41%, 51%) ^b |
| ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 (eRVR) | 58% (212/363) | 8% (29/361) |
| RVS chez les patients eRVR | 92% (195/212) | 93% (27/29) |
| Pas d'eRVR | 42% (151/363) | 92% (332/361) |
| RVS chez les patients non eRVR | 60% (90/151) | 42% (139/332) |
| ARN du VHC < 25 UI/ml à la fin du traitement | 82% (299/363) | 62% (225/361) |
| Rechute | 4% (13/299) | 26% (58/225) |

T12/PR: INCIVO pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines ;

Pbo/PR: placebo pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

^a $P < 0,0001$; T12/PR comparé à Pbo/PR48. La différence des taux de RVS (intervalle de confiance à 95%) entre les groupes T12/PR et Pbo/PR était de 33 (26, 39).

^b intervalle de confiance à 95%

Les taux de RVS du groupe T12/PR étaient supérieurs (différence absolue d'au moins 28%) à ceux du groupe Pbo/PR48 dans tous les sous-groupes par sexe, âge, race, groupe ethnique, indice de masse corporelle, sous-type de génotype VHC, taux d'ARN du VHC à l'inclusion ($< 800\,000$, $\geq 800\,000 \text{ UI/ml}$) et stade de la fibrose hépatique. Le tableau 8 montre les taux de RVS pour les sous-groupes de patients.

| Sous-groupe | T12/PR | Pbo/PR |
|---|---------------|---------------|
| Hommes | 78% (166/214) | 46% (97/211) |
| 45 à ≤ 65 ans | 73% (157/214) | 39% (85/216) |
| Race noire | 62% (16/26) | 29% (8/28) |
| Hispaniques ou latino-américains | 77% (27/35) | 39% (15/38) |
| IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ | 73% (56/77) | 44% (38/87) |
| Taux d'ARN du VHC à l'inclusion $\geq 800\,000 \text{ UI/ml}$ | 77% (215/281) | 39% (109/279) |
| VHC de génotype 1a | 75% (162/217) | 43% (90/210) |
| VHC de génotype 1b | 84% (119/142) | 51% (76/149) |

| Stade de fibrose hépatique à l'inclusion | | |
|--|---------------|---------------|
| Aucune fibrose, fibrose légère, ou fibrose portale | 82% (237/290) | 49% (140/288) |
| Fibrose sévère/fibrose en pont | 63% (33/52) | 35% (18/52) |
| Cirrhose | 71% (15/21) | 38% (8/21) |

T12/PR : INCIVO pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines ;
Pbo/PR : placebo pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

Étude 111 (ILLUMINATE)

L'étude 111 était une étude de phase 3 randomisée, menée en ouvert chez des patients naïfs de traitement. Elle avait pour objectif de comparer les taux de RVS chez les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 et traités par INCIVO pendant 12 semaines en association avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine pendant soit 24 semaines (schéma T12/PR24), soit 48 semaines (schéma T12/PR48). Les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 ont été randomisés à la semaine 20 pour recevoir soit 24, soit 48 semaines de traitement par peginterféron alfa-2a et ribavirine. Le critère principal était l'évaluation de la non-infériorité, avec une marge de -10,5% pour le schéma à 24 semaines par rapport au schéma à 48 semaines chez les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12.

L'âge médian des 540 patients inclus était de 51 ans (de 19 à 70 ans) ; 60% des patients étaient de sexe masculin ; 32% avaient un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m² ; 14% étaient de race noire ; 10% étaient hispaniques ou latino-américains ; 82% avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion $> 800\,000$ UI/ml ; 16% présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont ; 11% avaient une cirrhose ; 72% étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 27% par un VHC de génotype 1b.

Au total, 352 (65%) patients présentaient un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12. Le tableau 9 montre les taux de RVS. Chez les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12, la prolongation du traitement par peginterféron alfa-2a et ribavirine à 48 semaines n'a apporté aucun bénéfice supplémentaire (différence entre les taux de RVS de 2% ; intervalle de confiance à 95% : -4%, 8%).

| Résultat du traitement | Patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 | | T12/PR Tous les patients ^a N = 540 |
|---|--|--|---|
| | T12/PR24 N = 162 | T12/PR48 N = 160 | |
| RVS | 92% (149/162) (87%, 96%) ^b | 90% (144/160) (84%, 94%) ^b | 74% (398/540) (70%, 77%) ^b |
| ARN du VHC < 25 UI/ml à la fin du traitement | 98% (159/162) | 93% (149/160) | 79% (424/540) |
| Rechute | 6% (10/159) | 1% (2/149) | 4% (19/424) |

T12/PR24 : INCIVO pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 semaines ;

T12/PR48 : INCIVO pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

^a La catégorie « Tous les patients » inclut les 322 patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 et les 218 autres patients traités dans l'étude (118 qui n'avaient pas un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 et 100 qui étaient sortis de l'étude avant la semaine 20, au moment de la randomisation).

^b Intervalle de confiance à 95%

Le taux de RVS chez les patients de race noire était de 62% (45/73). Le tableau 10 montre les taux de RVS en fonction du stade de la fibrose hépatique à l'inclusion.

| Sous-groupe | Patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 | | T12/PR Tous les patients ^a |
|---|--|---------------|--|
| | T12/PR24 | T12/PR48 | |
| Aucune fibrose, fibrose légère ou fibrose portale | 96% (119/124) | 91% (115/127) | 77% (302/391) |
| Fibrose sévère/fibrose en pont | 95% (19/20) | 86% (18/21) | 74% (65/88) |
| Cirrhose | 61% (11/18) | 92% (11/12) | 51% (31/61) |

T12/PR24 : INCIVO pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 semaines ;

T12/PR48 : INCIVO pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines ;

^a La catégorie « Tous les patients » inclut les 322 patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 et les 218 autres patients traités dans l'étude (118 qui n'avaient pas un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4, 12 et 100 qui étaient sortis de l'étude avant la semaine 20 au moment de la randomisation).

Efficacité chez les adultes précédemment traités

Étude C216 (REALIZE)

L'étude C216 était une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS après un précédent traitement par peginterféron alfa-2a et ribavirine ou par peginterféron alfa-2b et ribavirine. L'étude a inclus des patients rechuteurs à un précédent traitement (patients avec un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin d'un traitement à base d'interféron pégylé, mais présentant un taux d'ARN du VHC détectable durant les 24 semaines de suivi du traitement) et des patients non-répondeurs à un précédent traitement (patients n'ayant pas présenté un taux d'ARN du VHC indétectable pendant ou à la fin du précédent traitement d'au moins 12 semaines). La population des non-répondeurs était composée de 2 sous-groupes : les répondeurs partiels à un précédent traitement (réduction du taux d'ARN du VHC supérieure ou égale à $2 \log_{10}$ à la semaine 12, mais sans obtenir un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement par peginterféron et ribavirine) et les répondeurs nuls à un précédent traitement (réduction du taux d'ARN du VHC inférieure à $2 \log_{10}$ à la semaine 12 du précédent traitement par peginterféron et ribavirine).

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:2:1 dans l'un des trois groupes de traitement : début de traitement simultané (T12/PR48) : INCIVO du jour 1 jusqu'à la semaine 12 ; début de traitement différé (T12(DF)/PR48) : INCIVO de la semaine 5 jusqu'à la semaine 16 ; Pbo/PR48 : placebo jusqu'à la semaine 16. Tous les schémas comportaient un traitement de 48 semaines par peginterféron alfa-2a et ribavirine.

L'âge médian des 662 patients inclus était de 51 ans (de 21 à 70 ans) ; 70% des patients étaient de sexe masculin ; 26% avaient un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% étaient de race noire ; 11% étaient hispaniques ou latino-américains ; 89% avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion $> 800\,000 \text{ UI/ml}$; 22% présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont ; 26% avaient une cirrhose ; 54% étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 46% par un VHC de génotype 1b.

Le taux de RVS dans le groupe T12(DF)/PR était de 88% (124/141) pour les patients rechuteurs à un précédent traitement, de 56% (27/48) pour les répondeurs partiels à un précédent traitement et de 33% (25/75) pour les répondeurs nuls à un précédent traitement. Le tableau 11 montre les taux de réponse dans le bras avec un début de traitement simultané, correspondant au schéma recommandé (T12/PR48) et dans le bras Pbo/PR48.

| Résultat du traitement | T12/PR48 % (n/N) | Pbo/PR48 % (n/N) |
|---|--|--|
| RVS | | |
| Rechuteurs à un précédent traitement ^a | 84% (122/145) (77%, 90%) ^b | 22% (15/68) (13%, 34%) ^b |

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| Répondeurs partiels à un précédent traitement ^a | 61% (30/49) (46%, 75%) ^b | 15% (4/27) (4%, 34%) ^b |
| Répondeurs nuls à un précédent traitement ^a | 31% (22/72) (20%, 43%) ^b | 5% (2/37) (1%, 18%) ^b |
| ARN du VHC < 25 UI/ml à la fin du traitement | | |
| Rechuteurs à un précédent traitement | 87% (126/145) | 63% (43/68) |
| Répondeurs partiels à un précédent traitement | 73% (36/49) | 15% (4/27) |
| Répondeurs nuls à un précédent traitement | 39% (28/72) | 11% (4/37) |
| Rechute | | |
| Rechuteurs à un précédent traitement | 3% (4/126) | 63% (27/43) |
| Répondeurs partiels à un précédent traitement | 17% (6/36) | 0% (0/4) |
| Répondeurs nuls à un précédent traitement | 21% (6/28) | 50% (2/4) |

T12/PR48 : INCIVO pendant 12 semaines, suivi du placebo pendant 4 semaines, en association avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

Pbo/PR48 : placebo pendant 16 semaines en association avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

^a $P < 0,001$, T12/PR comparé à Pbo/PR48. La différence de taux de RVS (intervalle de confiance à 95%) entre les groupes T12/PR et Pbo/PR était de 63 (51, 74) pour les patients rechuteurs à un précédent traitement, de 46 (27, 66) pour les répondeurs partiels à un précédent traitement et de 26 (13, 39) pour les répondeurs nuls à un précédent traitement.

^b intervalle de confiance à 95%

Pour toutes les populations de l'étude (rechuteurs à un précédent traitement, répondeurs partiels à un précédent traitement et répondeurs nuls à un précédent traitement), les taux de RVS du groupe T12/PR étaient supérieurs à ceux du groupe Pbo/PR48 dans tous les sous-groupes par sexe, âge, race, groupe ethnique, indice de masse corporelle, sous-type de génotype VHC, taux d'ARN du VHC à l'inclusion et stade de la fibrose hépatique. Le tableau 12 montre les taux de RVS en fonction du stade de la fibrose hépatique.

| Stade de fibrose hépatique | T12/PR | Pbo/PR48 |
|--|-------------|-------------|
| Rechuteurs à un précédent traitement | | |
| Aucune fibrose, fibrose légère ou fibrose portale | 84% (68/81) | 32% (12/38) |
| Fibrose sévère/fibrose en pont | 86% (31/36) | 13% (2/15) |
| Cirrhose | 82% (23/28) | 7% (1/15) |
| Répondeurs partiels à un précédent traitement | | |
| Aucune fibrose, fibrose légère ou fibrose portale | 79% (19/24) | 18% (3/17) |
| Fibrose sévère/fibrose en pont | 71% (5/7) | 0 (0/5) |
| Cirrhose | 33% (6/18) | 20% (1/5) |
| Répondeurs nuls à un précédent traitement | | |
| Aucune fibrose, fibrose légère ou fibrose portale | 31% (9/29) | 6% (1/18) |
| Fibrose sévère/fibrose en pont | 47% (8/17) | 0 (0/9) |
| Cirrhose | 19% (5/26) | 10% (1/10) |

T12/PR48 : INCIVO pendant 12 semaines, suivi du placebo pendant 4 semaines, en association avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

Pbo/PR48 : placebo pendant 16 semaines en association avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

Le tableau 13 montre les taux de RVS en fonction de la réponse à la semaine 4 (diminution $< 1 \log_{10}$ ou $\geq 1 \log_{10}$ de l'ARN du VHC) chez les répondeurs partiels à un précédent traitement et chez les répondeurs nuls à un précédent traitement dans le groupe T12(DF)/PR.

| Réponse avant traitement | T12(DF)/PR % (n/N) ^a | |
|---|---|---|
| | Diminution < 1 log ₁₀ de l'ARN du VHC à la semaine 4 | Diminution ≥ 1 log ₁₀ de l'ARN du VHC à la semaine 4 |
| Répondeurs partiels à un précédent traitement | 56% (10/18) | 63% (17/27) |
| Répondeurs nuls à un précédent traitement | 15% (6/41) | 54% (15/28) |

^a inclut uniquement les données des patients avec des taux d'ARN du VHC à la semaine 4 disponibles

Étude 106 et étude 107

L'étude 106 était une étude de phase 2 randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo menée chez des patients ayant échoué à un précédent traitement par peginterféron alfa-2a et ribavirine ou peginterféron alfa-2b et ribavirine. Chez les rechuteurs à un précédent traitement dans le groupe de traitement T12/PR24 qui avaient un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12, le taux de RVS était de 89% (25/28) et le taux de rechute était de 7%.

L'étude 107 était une étude en ouvert, en roll-over menée chez des patients qui avaient été traités dans le groupe contrôle (placebo, peginterféron alfa-2a et ribavirine) d'une étude de phase 2 du télaprévir et qui n'avaient pas obtenu une RVS dans cette étude de phase 2. Dans le groupe de traitement T12/PR24 les rechuteurs à un précédent traitement qui avaient un taux d'ARN du VHC indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 ont obtenu un taux de RVS de 100% (24/24).

Utilisation du peginterféron alfa-2a ou 2b

Deux types de peginterféron alfa (2a et 2b) ont été étudiés dans l'étude de phase 2a C208, randomisée en ouvert, menée chez des patients naïfs de traitement.

Tous les patients ont reçu INCIVO pendant 12 semaines en association avec le traitement standard par peginterféron alfa et ribavirine. Les patients ont été randomisés dans l'un des 4 groupes de traitement :

- INCIVO à la dose de 750 mg toutes les 8 heures avec le peginterféron alfa-2a à la dose de 180 µg/semaine et la ribavirine à la dose de 1 000 ou 1 200 mg/jour
- INCIVO à la dose de 750 mg toutes les 8 heures avec le peginterféron alfa-2b à la dose de 1,5 µg/kg/semaine et la ribavirine à la dose de 800 ou 1 200 mg/jour
- INCIVO à la dose de 1 125 mg toutes les 12 heures avec le peginterféron alfa-2a à la dose de 180 µg/semaine et la ribavirine à la dose de 1 000 ou 1 200 mg/jour
- INCIVO à la dose de 1 125 mg toutes les 12 heures avec le peginterféron alfa-2b à la dose de 1,5 µg/kg/semaine et la ribavirine à la dose de 800 ou 1 200 mg/jour

Les peginterférons alfa-2a/alfa-2b et la ribavirine ont été utilisés conformément à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit. À la semaine 12, à la fin de l'administration d'INCIVO, les patients ont poursuivi le traitement standard seul. Les patients présentant un ARN du VHC indétectable (cible non détectée) de la semaine 4 jusqu'à la semaine 20 pouvaient réduire la durée du traitement par peginterféron/ribavirine à 24 semaines. 73,8% (59/80) des patients des groupes ayant reçu le peginterféron alfa-2a ont atteint ce critère versus 61,7% (50/81) des patients des groupes ayant reçu le peginterféron alfa-2b.

| Résultat du traitement | T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N | T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| RVS ^a | 83,8 (67/80) | 81,5 (66/81) |
| Echappement virologique | 5 (4/80) | 12,3 (10/81) |
| Rechute | 8,1 (6/74 ^b) | 4,2 (3/71 ^b) |

T12/P(2a)R48: INCIVO pendant 12 semaines en association avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines

T12/P(2b)R48: INCIVO pendant 12 semaines en association avec peginterféron alfa-2b et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines

^a L'intervalle de confiance à 95% pour la différence était (-10,8, 12,1)

^b Le dénominateur était le nombre de patients ayant un ARN du VHC indétectable (cible non détectée) à la fin du traitement.

Données d'efficacité à long terme

Étude 112 (EXTEND)

Une étude de suivi sur 3 ans menée chez des patients ayant obtenu une RVS avec un traitement comportant INCIVO a montré que plus de 99% (122/123) des patients ont maintenu leur statut RVS tout au long de la période de suivi disponible (durée médiane de 22 mois).

Efficacité chez les adultes co-infectés par le VHC et le VIH-1

Étude 110

L'étude 110 était une étude de phase II randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo conduite chez des patients présentant une co-infection chronique par le VHC de génotype 1 et le VIH qui étaient naïfs de traitement contre l'hépatite C. Les patients, soit, n'étaient pas sous traitement antirétroviral (taux de CD4 \geq 500 cellules/mm³), soit, présentaient une infection VIH stable et contrôlée (ARN du VIH < 50 copies/ml, taux de CD4 \geq 300 cellules/mm³) et étaient traités par l'éfavirenz ou l'atazanavir/ritonavir en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine ou la lamivudine. Les patients ont été randomisés pour recevoir 12 semaines d'INCIVO (750 mg toutes les 8 heures si pris en association avec l'atazanavir/ritonavir, le fumarate de ténofovir disoproxil, et l'emtricitabine ou la lamivudine OU 1 125 mg toutes les 8 heures si pris en association avec l'éfavirenz, le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine) ou du placebo. Tous les patients ont reçu du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine pendant 48 semaines. Cinquante-cinq des 60 patients ont reçu de la ribavirine à la dose fixe de 500 mg/jour et les 5 patients restant ont reçu une dose de ribavirine variable en fonction de leur poids. A l'inclusion, dans le bras T12/PR48, 3 (8%) patients présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont et 2 (5%) patients étaient cirrhotiques. Dans le bras Pbo/PR, 2 (9%) patients présentaient une fibrose sévère/fibrose en pont à l'inclusion et aucun patient ne présentait de cirrhose à l'inclusion. Le tableau 15 montre les taux de réponse pour les bras T12/PR48 et Pbo/PR48. Le taux de réponse dans le bras Pbo/PR était plus élevé que celui observé dans les autres études cliniques avec la thérapie peginterféron (taux de RVS historiques < 36%).

Tableau 15 : Taux de réponse : étude 110

| Résultat du traitement | T12/PR48 % (n/N) | Pbo/PR % (n/N) |
|--|---------------------|-------------------|
| Taux de RVS12 global | 74% (28/38) | 45% (10/22) |
| Patients sous traitement à base d'éfavirenz | 69% (11/16) | 50% (4/8) |
| Patients sous traitement à base d'atazanavir/ritonavir | 80% (12/15) | 50% (4/8) |
| Patients ne nécessitant pas de traitement antirétroviral | 71% (5/7) | 33% (2/6) |

T12/PR48 : INCIVO pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines ; Pbo/PR : Placebo pendant 12 semaines avec peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines

ARN du VHC < 25 UI/ml dans la fenêtre de suivi de la semaine 12

Étude HPC3008

L'étude HPC3008 était une étude en ouvert, de phase 3b, conduite chez des patients présentant une co-infection chronique par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 qui étaient naïfs de traitement contre l'hépatite C ou qui n'avaient pas obtenu une RVS après un précédent traitement par du peginterféron alfa (2a ou 2b) et de la ribavirine (incluant les rechuteurs à un précédent traitement, les répondeurs partiels à un précédent traitement et les répondeurs nuls à un précédent traitement). Les patients devaient avoir un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml, et un taux de CD4 > 300 cellules/mm³ à l'inclusion. Les patients ont reçu INCIVO à la posologie de 750 mg toutes les 8 heures, excepté les patients sous traitement à base d'éfavirenz qui ont reçu INCIVO à la posologie de 1 125 mg toutes les 8 heures. Les patients naïfs de traitement ou les rechuteurs à un précédent traitement, non cirrhotiques, et qui avaient

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patients transplantés hépatiques

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

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

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

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

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

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

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

Études cliniques évaluant l'intervalle QT

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

Population pédiatrique

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Absorption

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

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

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

Transporteurs

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

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

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

Élimination

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Sexe

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

Race

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

Sujets âgés

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie et/ou pharmacologie animales

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Effet sur la fertilité

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

Développement embryo-fœtal

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

Excrétion dans le lait

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Objet du comprimé

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

Enrobage du comprimé

alcool polyvinylique

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

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

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

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

Date de première autorisation : 19 septembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

Mesures additionnelles de minimisation du risque

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

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

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

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON (boîte de 1 flacon)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/720/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

incivo 375 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON (boîte de 1 flacon)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

Ne pas enlever le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

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

EU/1/11/720/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON (boîte de 4 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/720/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

incivo 375 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON (boîte de 4 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCIVO 375 mg comprimés pelliculés
télaprévir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 375 mg de télaprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

Ne pas enlever le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

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

EU/1/11/720/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé télaprévir

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

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

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

Que contient cette notice ?:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Avertissements et précautions

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

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

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

Eruptions cutanées

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

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

Examens sanguins

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

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et INCIVO

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

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

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

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

INCIVO avec des aliments et boissons

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

Grossesse et allaitement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

INCIVO contient du sodium

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

3. Comment prendre INCIVO ?

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

Instructions concernant la prise

Votre médecin décidera de la posologie appropriée à votre cas.

Le schéma posologique recommandé est de :

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

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

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

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

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

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

Retrait du bouchon de sécurité à l'épreuve des enfants



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

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

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

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

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

Si vous oubliez de prendre INCIVO

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

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

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

Si vous prenez INCIVO toutes les 8 heures

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

Si vous arrêtez de prendre INCIVO

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Eruption cutanée

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

Contactez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée.

Contactez également immédiatement votre médecin :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

5. Comment conserver INCIVO ?

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

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient INCIVO

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

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé

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

Enrobage du comprimé

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

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 500

Sverige

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

United Kingdom

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

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

Autres sources d'informations

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