

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

INCIVO 375 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 375 mg de telaprevir.

Excipiente: 2,3 mg de sódio por comprimido revestido por película.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos amarelos em forma de cápsula com cerca de 20 mm de comprimento, com a gravação "T375" numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

INCIVO, em associação com peginterferão alfa e ribavirina, é indicado para o tratamento da hepatite C crónica genótipo 1, em doentes adultos com doença hepática compensada (incluindo cirrose):

- sem tratamento prévio;
- que tenham sido anteriormente tratados com interferão alfa (peguilado ou não peguilado) isolado ou em associação com ribavirina, incluindo recidivantes, doentes com resposta parcial e doentes com resposta nula (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com INCIVO deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da hepatite C crónica.

Posologia

INCIVO 1.125 mg (três comprimidos revestidos por película de 375 mg) deve ser administrado por via oral, com alimentos, duas vezes ao dia (b.i.d.). Alternativamente, 750 mg (dois comprimidos de 375 mg) podem ser administrados por via oral em intervalos de 8 horas (q8h) com alimentos. A dose diária total é de 6 comprimidos (2.250 mg). Tomar INCIVO sem alimentos ou não respeitar o intervalo de administração pode resultar na diminuição da concentração plasmática de telaprevir o que pode reduzir o efeito terapêutico de INCIVO.

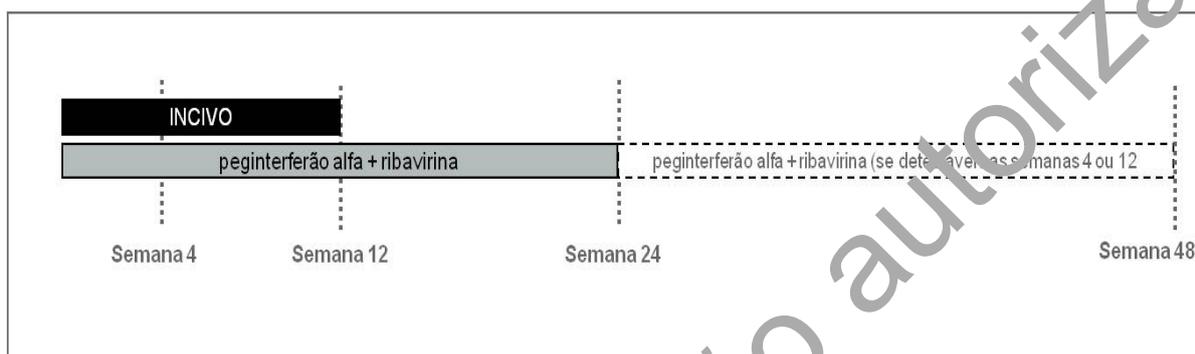
INCIVO pode ser administrado em associação com ribavirina e peginterferão alfa-2a ou -2b. Por favor consulte as secções 4.4 e 5.1 relativamente à seleção de peginterferão alfa-2a ou -2b. Para instruções específicas sobre o tratamento com peginterferão alfa e ribavirina, deverá consultar-se o Resumo de Características do Medicamento destes medicamentos.

Duração do tratamento – Adultos sem tratamento prévio e recidivantes de tratamentos anteriores

O tratamento com INCIVO deve ser iniciado em associação com peginterferão alfa e ribavirina e administrado durante 12 semanas (ver Figura 1).

- Os doentes com ácido ribonucleico do vírus da hepatite C (ARN-VHC) indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12, recebem 12 semanas adicionais de terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina isolada, com uma duração total de tratamento de 24 semanas.
- Os doentes com ARN-VHC detetável quer na semana 4 ou na semana 12 recebem 36 semanas adicionais de terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina isolada, com uma duração total de tratamento de 48 semanas.
- Para todos os doentes com cirrose, independentemente dos níveis de ARN-VHC serem indetetáveis (alvo não detetado) nas semanas 4 ou 12, recomendam-se 36 semanas adicionais de terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina isolada, com uma duração total de tratamento de 48 semanas (ver secção 5.1).

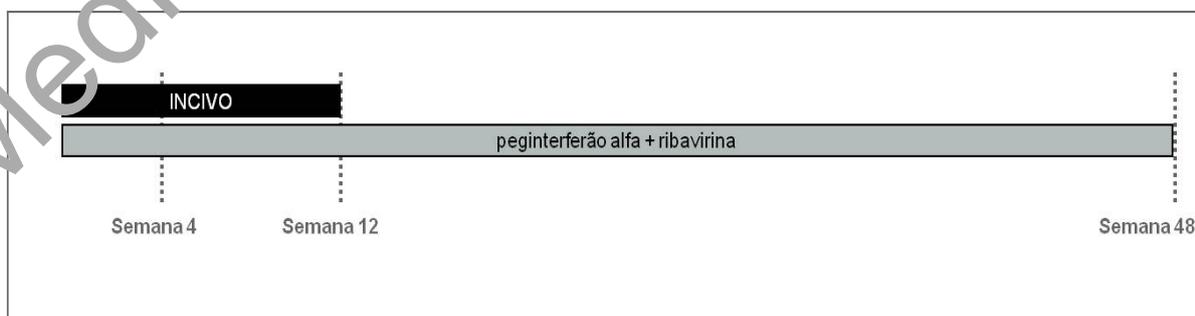
Figura 1: Duração do tratamento em doentes sem tratamento prévio e recidivantes de tratamentos anteriores



Os níveis de ARN-VHC devem ser monitorizados nas semanas 4 e 12, para determinar a duração do tratamento. Em estudos de Fase III, foi utilizado um teste sensível de PCR em tempo real, com um limite de quantificação de 25 UI/ml e um limite de deteção de 10-15 UI/ml, para determinar se os níveis de ARN-VHC eram indetetáveis (alvo não detetado) (ver secção 5.1). Níveis de ARN-VHC detetáveis abaixo do limite inferior do teste de quantificação não devem ser considerados valores “indetetáveis” (alvo não detetado) que sustentem decisões sobre a duração de tratamento, uma vez que tal pode levar a uma duração de tratamento insuficiente e taxas mais elevadas de recaídas. Ver tabela 1 para Normas Orientadoras para a Descontinuação do Tratamento com INCIVO, Peginterferão Alfa e Ribavirina.

Duração do tratamento – Adultos sujeitos a tratamento prévio com resposta anterior parcial ou nula
O tratamento com INCIVO deve ser iniciado em associação com peginterferão alfa e ribavirina e administrado durante 12 semanas, seguido de terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina isolada (sem INCIVO) com uma duração total de tratamento de 48 semanas (ver Figura 2).

Figura 2: Duração do tratamento em doentes sujeitos a tratamento prévio com resposta anterior parcial ou nula



Os níveis de ARN-VHC devem ser monitorizados nas semanas 4 e 12. Ver tabela 1 para Normas Orientadoras para a Descontinuação do Tratamento com INCIVO, Peginterferão Alfa e Ribavirina.

Todos os doentes

Uma vez que é altamente improvável que os doentes com respostas virais inadequadas atinjam uma resposta virológica sustentada (RVS), recomenda-se que os doentes que apresentem níveis de ARN-VHC > 1.000 UI/ml na semana 4 ou na semana 12 descontinuem a terapêutica (ver tabela 1).

Tabela 1: Normas Orientadoras para a Descontinuação do Tratamento com INCIVO, Peginterferão Alfa e Ribavirina		
Medicamentos	ARN-VHC > 1.000 UI/ml na semana 4 do tratamento^a	ARN-VHC > 1.000 UI/ml na semana 12 do tratamento^a
INCIVO	Descontinuar permanentemente	Tratamento com INCIVO concluído
Peginterferão alfa e Ribavirina	Descontinuar permanentemente	

^a tratamento com INCIVO, peginterferão alfa e ribavirina. Estas normas orientadoras podem não se aplicar de forma semelhante quando um tratamento de indução com peginterferão alfa e ribavirina tenha sido usado antes de iniciar a terapêutica com INCIVO (ver secção 5.1).

Nos estudos de Fase III, nenhum doente com ARN-VHC > 1.000U I/ml, quer na semana 4 quer na semana 12 atingiu RVS com a continuação do tratamento com ribavirina e peginterferão alfa. Nos estudos de Fase III em doentes sem tratamento prévio, 4/16 (25%) doentes com níveis de ARN-VHC entre 100 UI/ml e 1.000 UI/ml, à semana 4 atingiram RVS. Em doentes com níveis de ARN-VHC entre 100 UI/ml e 1.000 UI/ml, à semana 12, 2/8 (25%) atingiram RVS.

Em doentes com resposta nula ao tratamento anterior deve ser considerada a realização de um teste ARN-VHC adicional, entre as semanas 4 e 12. Se a concentração de ARN-VHC for > 1.000 UI/ml, INCIVO, o peginterferão alfa e a ribavirina devem ser descontinuados.

Para doentes a receber um total de 48 semanas de tratamento, peginterferão alfa e ribavirina devem ser descontinuados se ARN-VHC for detetável na semana 24 ou na semana 36.

INCIVO deve ser administrado com peginterferão alfa e ribavirina, de modo a evitar o insucesso terapêutico.

Para prevenir a falência terapêutica, a dose de INCIVO não deve ser reduzida ou interrompida.

Se o tratamento com INCIVO for descontinuado devido a reações adversas medicamentosas ou a uma resposta virológica insuficiente, o tratamento com INCIVO não deve ser reiniciado.

Leia o respetivo Resumo de Características do Medicamento do peginterferão alfa e da ribavirina para normas orientadoras sobre a alteração da dose, interrupção, descontinuação ou reinício desses medicamentos (ver secção 4.4).

Quando administrado 2 vezes ao dia (b.i.d) e caso falhe a administração de uma dose de INCIVO no período de 6 horas em relação ao horário habitual da administração, os doentes devem ser instruídos a administrarem a dose prescrita de INCIVO, o mais rapidamente possível, com alimentos. Caso falhe a administração da dose de INCIVO num período superior a 6 horas em relação à toma habitual, os doentes não devem tomar essa dose e devem prosseguir o tratamento segundo o esquema posológico normal.

Quando administrado em intervalos de 8 horas (q8h) e caso falhe a administração de uma dose de INCIVO no período de 4 horas em relação ao horário habitual da administração, os doentes devem ser instruídos a administrarem a dose prescrita de INCIVO, o mais rapidamente possível, com alimentos. Caso falhe a administração da dose de INCIVO num período superior a 4 horas em relação à toma habitual, os doentes não devem tomar essa dose e devem prosseguir o tratamento segundo o esquema posológico normal.

Grupos especiais

Compromisso renal

Não existem dados clínicos sobre o uso de INCIVO em doentes infetados por VHC e com compromisso renal moderado ou grave ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/min}$) (ver secção 4.4). Em doentes VHC negativos com compromisso renal grave não foi observada nenhuma alteração clinicamente relevante na exposição ao telaprevir (ver secção 5.2). Assim, não se recomenda qualquer ajuste posológico para INCIVO em doentes infetados por VHC com compromisso renal.

Não existem dados clínicos da utilização de INCIVO em doentes a fazer hemodiálise.

Ver também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para doentes com $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$.

Afeção hepática

INCIVO não é recomendado para doentes com Afeção hepática moderada a grave (Child-Pugh B ou C, resultado ≥ 7) ou doença hepática descompensada (ascite, hemorragia hipertensiva portal, encefalopatia, e/ou icterícia para além de Síndrome de Gilbert, ver secção 4.4). A alteração da dose de INCIVO não é necessária quando administrada a doentes com hepatite C e com Afeção hepática ligeira (Child-Pugh A, pontuação 5-6).

Leia também o Resumo de Características do Medicamento do peginterferão alfa e da ribavirina que são contraindicados na pontuação de Child-Pugh ≥ 6 .

Coinfeção VHC/Virus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1)

Doentes coinfetados por VHC/VIH-1 devem ser tratados do mesmo modo que os doentes monoinfetados pelo VHC. As interações medicamentosas devem ser cuidadosamente tidas em consideração, ver secção 4.4 e 4.5. Os doentes a fazer regime baseados em efavirenz devem receber 1.125 mg de INCIVO a cada 8 horas. Consultar, na secção 5.1, os resultados obtidos em doentes coinfetados pelo VIH.

Doentes sujeitos a transplante hepático sem cirrose

O tratamento com INCIVO deve ser iniciado em combinação com peginterferão alfa e ribavirina e administrado durante 12 semanas com 16 semanas adicionais de peginterferão alfa e ribavirina isoladamente num total de 48 semanas de tratamento. Não é necessário ajuste de dose de INCIVO em doentes estáveis que foram sujeitos a transplante hepático (ver secções 4.8 e 5.1). É recomendada uma dose mais baixa de ribavirina (600 mg/dia) no início de tratamento com INCIVO (ver secção 5.1). No início e na descontinuação do tratamento com INCIVO, as doses de tacrolímus e ciclosporina A coadministradas necessariamente de ser acentuadamente ajustadas (ver secção 4.4 e 4.5, Imunosuppressores).

Idosos

Os dados clínicos de INCIVO nos doentes infetados por VHC com idade ≥ 65 anos são limitados.

População pediátrica

A segurança e eficácia de INCIVO em crianças com idade < 18 anos não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Método de administração

Deve recomendar-se aos doentes que engulam os comprimidos inteiros (p. ex. o doente não deve mastigar, partir, ou dissolver o comprimido).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com substâncias ativas cuja eliminação é altamente dependente da enzima CYP3A e para as quais as concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou que colocam a vida em risco. Estas substâncias ativas incluem a

alfuzosina, amiodarona, bepridilo, quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, derivados da ergotamina (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, sildenafil ou tadalafil (só quando usados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar), quetiapina e midazolam ou triazolam administrados por via oral (ver secção 4.5).

Administração concomitante de INCIVO com antiarrítmicos de Classe Ia ou III exceto com lidocaína intravenosa (ver secção 4.5).

Administração concomitante de INCIVO com substâncias ativas que induzem fortemente o CYP3A, p. ex. rifampicina, Hipericão (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoína e fenobarbital que podem levar a uma menor exposição e perda de eficácia de INCIVO.

Leia o Resumo de Características do Medicamento do peginterferão alfa e da ribavirina para uma lista das suas contra-indicações, uma vez que INCIVO deve ser utilizado em associação com peginterferão alfa e ribavirina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exantema grave

Foram notificadas reações cutâneas graves, potencialmente ameaçadoras da vida e fatais com a terapêutica combinada com INCIVO. A Necrólise Epidérmica Tóxica (TEI) com um desfecho fatal foi observada na experiência pós-comercialização (ver secção 4.8). Os casos fatais foram registados em doentes com exantema progressivo e sintomas sistémicos que continuaram a receber terapêutica combinada com INCIVO após ter sido identificada uma reação cutânea grave.

Em ensaios de Fase II e III controlados por placebo, foi notificado exantema grave (principalmente eczematoso, pruriginoso e com um envolvimento superior a 30% da área de superfície corporal) em 4,8% dos doentes que receberam terapêutica combinada com INCIVO, comparativamente a 0,4% nos doentes que receberam terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina. Os dados disponíveis sugerem que o peginterferão alfa, e talvez também a ribavirina, podem contribuir para a frequência e gravidade do exantema associado com a terapêutica combinada com INCIVO.

5,8% dos doentes descontinuaram a terapêutica com INCIVO em monoterapia devido a episódios de exantema, e 2,6% dos doentes descontinuaram a terapêutica combinada com INCIVO, devido a episódios de exantema, não tendo ocorrido qualquer descontinuação da terapêutica nos doentes em tratamento com peginterferão e ribavirina.

Em ensaios de Fase II e III controlados por placebo, 0,4% dos doentes apresentaram suspeita de Exantema associado ao Medicamento com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (**DRESS**). Na experiência clínica com INCIVO, menos de 0,1% dos doentes apresentaram **Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)**. Todas estas reações foram resolvidas com a descontinuação do tratamento.

DRESS apresenta-se como um exantema com eosinofilia associada a uma ou mais das seguintes características: febre, linfadenopatia, edema facial, envolvimento orgânico interno (hepático, renal, pulmonar). Pode surgir a qualquer altura após o início do tratamento, embora a maioria dos casos surja entre a sexta e a décima semana após o início do tratamento com INCIVO.

Os médicos devem garantir que os doentes estão completamente informados sobre o risco de exantemas graves e que consultam imediatamente o seu médico, caso se desenvolva um novo exantema ou se agrave um exantema já existente. Todos os exantemas devem ser monitorizados relativamente à sua progressão. Pode demorar várias semanas para se resolver o exantema. Outros medicamentos associados a reações cutâneas graves devem ser utilizados com precaução durante a administração de terapêutica combinada de INCIVO para evitar potencial confundimento sobre que medicamento pode estar a contribuir para uma reação cutânea grave. No caso de reações cutâneas graves, deve ser considerada a descontinuação de outros medicamentos conhecidos por estarem associados a reações cutâneas graves.

Para informação adicional relativamente ao exantema ligeiro e moderado, ver secção 4.8.

As recomendações para a monitorização de reações cutâneas e para a descontinuação de INCIVO, ribavirina e peginterferão alfa estão resumidas na tabela que se segue:

Extensão e características das reações cutâneas	Recomendação para a monitorização das reações cutâneas e para a descontinuação de INCIVO, ribavirina e peginterferão alfa no caso de exantema grave
Exantema ligeiro: erupção cutânea localizada e/ou uma erupção cutânea com uma distribuição limitada (vários locais isolados no corpo)	Monitorizar quanto à progressão ou os sintomas sistémicos até o exantema estar resolvido.
Exantema moderado: exantema difuso ≤ 50% da área de superfície corporal	<p>Monitorizar quanto à progressão ou os sintomas sistémicos até o exantema estar resolvido. Considerar a consulta com especialista em dermatologia.</p> <p>No caso de exantema moderado que progride, deve ser considerada a descontinuação permanente de INCIVO. Se o exantema não melhorar nos 7 dias seguintes à descontinuação de INCIVO, a ribavirina deve ser interrompida. A interrupção da ribavirina pode ser necessária mais cedo se o exantema piorar apesar da descontinuação do tratamento. O peginterferão alfa deve ser continuado e não ser que a interrupção seja medicamente indicada.</p> <p>Para o exantema moderado que progride para grave (≥ 50% da área de superfície corporal), descontinuar INCIVO permanentemente (ver abaixo).</p>
Exantema grave: Extensão do exantema > 50% da área de superfície corporal ou associado a vesículas, bolhas, ulcerações para além de SJS	<p>Descontinuar, de imediato, INCIVO permanentemente. É recomendada a consulta com especialista em dermatologia.</p> <p>Monitorizar quanto à progressão ou sintomas sistémicos até o exantema estar resolvido.</p> <p>O Peginterferão alfa e a ribavirina podem ser continuados. Se não for observada nenhuma melhoria nos 7 dias seguintes à descontinuação de INCIVO, a interrupção ou descontinuação sequencial ou simultânea da ribavirina e/ou do peginterferão alfa, deve ser considerada. Se medicamente indicado, a interrupção ou descontinuação mais precoce de peginterferão alfa e ribavirina pode ser necessária.</p>
Reações cutâneas graves incluindo exantema com sintomas sistémicos, exantema grave progressivo, suspeita de diagnóstico de erupção bolhosa generalizada, DRESS, SJS/TEN, pustulose exantemática aguda generalizada, eritema multiforme	Descontinuação imediata e permanente de INCIVO, peginterferão alfa e ribavirina. Consulte um especialista em dermatologia.

Se for descontinuado devido a uma reação cutânea, INCIVO não deve ser recomeçado. Ler o Resumo de Características do Medicamento do peginterferão alfa e da ribavirina para reações cutâneas graves associadas a estes medicamentos.

Anemia

Em ensaios de Fase II e III, controlados por placebo, a incidência global e a gravidade da anemia aumentou com a terapêutica combinada com INCIVO, em comparação com a terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina isoladamente. Foram observados valores da hemoglobina < 10 g/dl em 34% dos doentes que receberam a terapêutica combinada com INCIVO e em 14% dos doentes que receberam terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina. Foram observados valores da hemoglobina < 8,5 g/dl em 8% dos doentes que receberam a terapêutica combinada com INCIVO, em comparação com 2% dos doentes que receberam peginterferão alfa e ribavirina. Durante as primeiras 4 semanas de tratamento ocorre uma diminuição nos níveis de hemoglobina, cujos valores mínimos são atingidos no final da administração de INCIVO. Os valores da hemoglobina aumentam gradualmente após a conclusão da administração de INCIVO.

A hemoglobina deve ser monitorizada em intervalos regulares, antes e durante a terapêutica combinada com INCIVO (ver secção 4.4, Exames complementares de diagnóstico).

A redução da dose de ribavirina é a estratégia preferencial para gerir a anemia decorrente do tratamento. Leia o Resumo de Características do Medicamento da ribavirina para informações relativamente à redução de dose e/ou descontinuação da ribavirina. Caso a ribavirina seja descontinuada permanentemente devido ao tratamento de anemia, INCIVO também deve ser descontinuado permanentemente. Se INCIVO for descontinuado devido à anemia, os doentes podem continuar o tratamento com peginterferão alfa e ribavirina. A ribavirina pode ser reiniciada de acordo com as normas orientadoras de alteração de dose da ribavirina. A dose de INCIVO não deve ser reduzida e, se descontinuado, INCIVO não deve ser reiniciado.

Gravidez e contraceção

Uma vez que INCIVO deve ser utilizado em associação com peginterferão alfa e ribavirina, as Contraindicações e precauções aplicáveis a esses medicamentos são aplicáveis à terapêutica em associação.

Foram demonstrados efeitos teratogénicos e/ou embriocidas em todas as espécies animais expostas à ribavirina; assim, deve existir um cuidado extremo em evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e em companheiras de doentes do sexo masculino.

As doentes com potencial para engravidar e respetivos parceiros, bem como os doentes do sexo masculino e respetivas companheiras, devem usar 2 métodos contraceptivos eficazes durante e após o tratamento com INCIVO, conforme recomendado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina e conforme descrito abaixo.

Os contraceptivos hormonais podem ser administrados mas podem não ser fiáveis durante o tratamento com INCIVO e até dois meses após terminar o tratamento com INCIVO (ver secção 4.5). Durante este período as mulheres com potencial para engravidar devem usar 2 métodos contraceptivos não hormonais. Dois meses após terminar o tratamento com INCIVO, os contraceptivos hormonais são novamente apropriados como um dos dois métodos necessários para o controlo da natalidade.

Para informação adicional, ver as secções 4.5 e 4.6.

Cardiovascular

Os resultados de um estudo realizado em voluntários saudáveis demonstraram um efeito modesto de telaprevir numa dose de 1.875 mg a cada 8 horas no intervalo QTcF, com um aumento médio máximo ajustado por placebo de 8,0 msec (IC 90%: 5,1-10,9), (ver secção 5.1). A exposição a esta dose foi comparável à dos doentes infetados por VHC, a receber uma dose de 750 mg de INCIVO a cada 8 horas mais peginterferão alfa e ribavirina. O potencial significado clínico destes resultados é incerto.

INCIVO deve ser utilizado com precaução em associação com antiarrítmicos da classe Ic, propafenona e flecainida, incluindo monitorização clínica e por ECG apropriada.

Recomenda-se precaução na prescrição de INCIVO concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por induzirem o prolongamento do intervalo QT e que são substratos da CYP3A, tais como a eritromicina, claritromicina, telitromicina, posaconazol, voriconazol, cetoconazol, tacrolimus, salmeterol (ver secção 4.5). Deve ser evitada a administração concomitante de INCIVO com domperidona (ver secção 4.5). INCIVO pode aumentar as concentrações do medicamento administrado concomitantemente e isto pode resultar num risco aumentado das suas reações adversas cardíacas associadas. Caso a administração concomitante desses medicamentos com INCIVO seja estritamente necessária, recomenda-se uma monitorização clínica que inclua avaliações por ECG. Leia também a secção 4.3 para medicamentos que são contraindicados com INCIVO.

A utilização de INCIVO deve ser evitada em doentes com prolongamento do intervalo QT congénito ou história familiar de prolongamento do intervalo QT congénito ou morte súbita. Caso o tratamento com INCIVO nesses doentes seja considerado estritamente necessário, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, incluindo avaliações por ECG.

INCIVO deve ser administrado com precaução em doentes com:

- história de prolongamento do intervalo QT adquirido;
- bradicardia clinicamente relevante (frequência cardíaca persistente < 50 bpm);
- história de insuficiência cardíaca com redução de fração de ejeção ventricular esquerda;
- necessidade de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT mas cujo metabolismo não é predominantemente dependente do CYP3A4 (n. ex. metadona, ver secção 4.5).

Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, incluindo avaliações do ECG.

As perturbações eletrolíticas (p.ex. hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia) devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início e durante a terapêutica com INCIVO.

Utilização em doentes com doença hepática avançada

A hipoalbuminemia e a baixa contagem de plaquetas foram identificadas como preditivos de complicações graves de doença hepática assim como de terapêuticas baseadas em interferão (por ex. descompensação hepática, infeções bacterianas graves). Adicionalmente, têm sido observadas elevadas taxas de anemia quando INCIVO é utilizado com peginterferão e ribavirina em doentes com estas características. INCIVO em combinação com peginterferão e ribavirina não é recomendado em doentes com plaquetas $< 90.000/mm^3$ e/ou albumina $< 3,3$ g/dl. Quando INCIVO é utilizado em doentes com doença hepática avançada, recomenda-se a monitorização e gestão precoce de acontecimentos adversos.

Exames complementares de diagnóstico

Os níveis de ARN-VHC devem ser monitorizados nas semanas 4 e 12, e conforme indicado clinicamente (ver também Normas Orientadoras para a Descontinuação do Tratamento com INCIVO, secção 4.2).

As seguintes análises laboratoriais (contagem sanguínea completa com contagens diferenciais dos glóbulos brancos, eletrólitos, creatinina sérica, exames de função hepática, TSH, ácido úrico) devem ser realizadas em todos os doentes antes do início da terapêutica combinada com INCIVO.

Estes são os valores iniciais recomendados para o início da terapêutica combinada com INCIVO:

- Hemoglobina: ≥ 12 g/dl (mulheres); ≥ 13 g/dl (homens)
- Contagem de plaquetas $\geq 90.000/mm^3$
- Contagens absolutas de neutrófilos $\geq 1.500/mm^3$
- Função da tiroide controlada adequadamente (TSH)
- Depuração da creatinina calculada ≥ 50 ml/min
- Potássio $\geq 3,5$ mmol/l
- Albumina $> 3,3$ g/dl

Recomendam-se avaliações hematológicas (incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos) nas semanas 2, 4, 8 e 12 e conforme adequado clinicamente.

Recomendam-se avaliações químicas (eletrólitos, creatinina sérica, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, TSH) tão frequentemente quanto as avaliações hematológicas, ou conforme indicado clinicamente (ver secção 4.8).

Leia o Resumo de Características do Medicamento de peginterferão alfa e ribavirina, incluindo a necessidade de testes de gravidez (ver secção 4.6).

Utilização de INCIVO em associação com peginterferão alfa-2b

Os estudos de Fase III foram todos realizados com peginterferão alfa-2a em associação com INCIVO e ribavirina. Não existem dados da utilização de INCIVO em associação com peginterferão alfa-2b em doentes previamente tratados e existem dados limitados em doentes sem tratamento prévio. Num estudo aberto, doentes sem tratamento prévio tratados em peginterferão alfa-2a/ribavirina (n = 80) ou com peginterferão alfa-2b/ribavirina (n = 81), em associação com INCIVO, apresentaram taxas de RVS comparáveis. No entanto, doentes tratados com peginterferão alfa-2b apresentaram uma maior frequência de reativação viral e menor probabilidade de satisfazer os critérios de redução da duração total de tratamento (ver secção 5.1).

Geral

INCIVO não deve ser administrado em monoterapia e deve ser prescrito apenas em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Assim, o Resumo de Características do Medicamento de peginterferão alfa e ribavirina deve ser consultado antes do início da terapêutica com INCIVO.

Não existem dados clínicos sobre a repetição do tratamento em doentes com falência anterior de terapêutica baseada no inibidor da protease NS3-4A do VHC (ver secção 5.1).

Resposta virológica insuficiente

Em doentes com resposta viral inadequada, o tratamento deve ser descontinuado (ver secções 4.2 e 4.4, Exames complementares de diagnóstico).

A utilização de INCIVO no tratamento de outros genótipos do VHC

Não existem dados clínicos suficientes para apoiar o tratamento de doentes com outros genótipos do VHC que não o genótipo 1. Assim, não é recomendado a utilização de INCIVO em doentes com outro genótipo do VHC que não o genótipo 1.

Compromisso renal

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal moderado ou grave (Clcr < 50 ml/ml) ou em doentes em hemodiálise. Ver secção 4.4, Exames complementares de diagnóstico. Ver também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para doentes com ClCr < 50 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

Afeção hepática

INCIVO não foi estudado em doentes com Afeção hepática grave (pontuação de Child-Pugh C \geq 10) ou com doença hepática descompensada (ascite, hemorragia hipertensiva portal, encefalopatia, e/ou icterícia) para além de Síndrome de Gilbert) e não é recomendado nestas populações.

INCIVO não foi estudado em doentes infetados com o VHC com Afeção hepática moderada (pontuação de Child-Pugh B 7-9). Em doentes VHC negativos com Afeção hepática moderada, foi observada uma redução da exposição ao telaprevir. A dose adequada de INCIVO em doentes infetados com hepatite C com Afeção hepática moderada não foi determinada. Assim, INCIVO não é recomendado nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Leia o Resumo de Características do Medicamento do peginterferão alfa e da ribavirina para as administrações concomitantes com INCIVO.

Doentes transplantados

INCIVO em combinação com peginterferão alfa e ribavirina foi avaliado em 74 doentes infetados pelo VHC-1 pós-transplante hepático sem cirrose a receber tacrolímus ou ciclosporina A. No início do tratamento com INCIVO, as doses de tacrolímus e ciclosporina A coadministradas necessitam de ser acentuadamente reduzidas, incluindo um prolongamento no intervalo de dose de tacrolímus de modo a manter as concentrações plasmáticas terapêuticas do imunossupressor. Ao completar o tratamento com INCIVO, as doses de tacrolímus e ciclosporina A necessitam de ser aumentadas, e o intervalo de dose de tacrolímus terá que ser reduzido. Alguns doentes poderão necessitar de doses superiores de tacrolímus ou ciclosporina A relativamente ao início do tratamento. Estas alterações deverão ser baseadas numa frequente monitorização das concentrações plasmáticas de tacrolímus ou ciclosporina A durante o tratamento com INCIVO. Para informações relativas à utilização de INCIVO em combinação com peginterferão alfa e ribavirina em doentes infetados pelo VHC-1 sem tratamento prévio ou com experiência prévia que foram recetores de transplante hepático e estão num regime estável com os imunossupressores tacrolímus e ciclosporina A, ver secção 4.4 e 4.5, Imunossupressores, 4.8, e 5.1.

Não há dados clínicos disponíveis relativamente ao tratamento com INCIVO em associação com peginterferão alfa e ribavirina em doentes pré- ou peri-transplante do fígado ou outro órgão.

Coinfeção VHC/VIH

As interações entre telaprevir e agentes antirretrovirais para o VIH são frequentes, e as recomendações na tabela 2, secção 4.5, devem ser cuidadosamente seguidas.

Dos regimes que podem ser usados para o tratamento do VIH (não limitados aos regimes abaixo), devem ser tidos em consideração os seguintes:

Atazanavir/ritonavir: esta combinação é associada a uma elevação da frequência de hiperbilirrubinémia/icterícia. No Estudo HPC3008 (ver secção 4.8 e 5.1), os aumentos transitórios de bilirrubina de grau 3 (2,5 a ≤ 5 x LSN) e grau 4 (> 5 x LSN) durante o tratamento com INCIVO foram observados em 39% e em 22% dos 59 doentes a receber atazanavir/ritonavir, respetivamente.

Efavirenz: com esta combinação a dose de telaprevir deve ser aumentada para 1.125 mg 3 vezes ao dia (q8h).

Coinfeção VHC/VHB (vírus da hepatite B)

Não há dados sobre a utilização de INCIVO em doentes coinfetados por VHC/VHB.

População pediátrica

INCIVO não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, pois a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

Doença da tiroide

O aumento da hormona estimulante da tiroide (TSH) pode ocorrer durante a terapêutica combinada com INCIVO, o que pode indicar o agravamento ou recorrência de hipotiroidismo pré-existente ou prévio ou ocorrência de hipotiroidismo *de novo* (ver secção 4.8). Os níveis de TSH devem ser determinados no início e durante a terapêutica combinada com INCIVO e apropriadamente tratados, incluindo ajuste potencial da terapia de substituição da hormona da tiroide em doentes com hipotiroidismo pré-existente (ver secção 4.4, Exames complementares de diagnóstico).

Interações com medicamentos

O telaprevir é um forte inibidor da enzima metabolizadora de fármacos CYP3A4. Espera-se um aumento da exposição sistémica se telaprevir for combinado com outros medicamentos largamente metabolizados por esta enzima. Ver na secção 4.3 a lista de medicamentos que são contraindicados com o uso de INCIVO devido a efeitos adversos potencialmente fatais ou perda potencial de efeito terapêutico de INCIVO. Ver na secção 4.5 as interações medicamentosas já estabelecidas e outras potencialmente significativas.

Informações importantes sobre alguns componentes de INCIVO

Este medicamento contém 2,3 mg de sódio por comprimido, o que deve ser tido em consideração no caso de doentes com uma dieta controlada em sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Telaprevir é parcialmente metabolizado no fígado pelo CYP3A e é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). Outras enzimas estão também envolvidas no metabolismo (ver secção 5.2). A administração concomitante de INCIVO e de medicamentos que induzem o CYP3A e/ou a P-gp podem diminuir acentuadamente as concentrações plasmáticas de telaprevir. A administração concomitante de INCIVO e de medicamentos que inibem o CYP3A e/ou a P-gp pode aumentar as concentrações plasmáticas de telaprevir.

INCIVO é um forte inibidor do CYP3A4, dependente do tempo, que também inibe acentuadamente a P-gp. A dependência de tempo indica que a inibição do CYP3A4 pode ser intensificada durante as primeiras duas semanas de tratamento. Após o fim do tratamento, poderá ser necessário cerca de uma semana para a inibição desaparecer completamente. A administração de INCIVO pode aumentar a exposição sistémica a medicamentos que são substratos do CYP3A ou da P-gp, o que pode aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Com base nos resultados dos estudos clínicos de interação medicamentosa (escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), não pode ser excluída a indução de enzimas metabólicas pelo telaprevir.

Telaprevir inibe os polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATPs) OATP1B1 e OATP2B1. A administração concomitante de INCIVO e fármacos transportados por estes transportadores, como sejam a fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina, bosserano e repaglinida deve ser realizada com precaução (ver tabela 2). A sinvastatina é contraindicada devido ao aumento previsto e acentuado na exposição provocada por múltiplos mecanismos.

Com base em estudos *in vitro*, telaprevir pode potencialmente aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)-1 e MATE2-K (ver tabela 2).

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Contraindicações de utilização concomitante (ver secção 4.3)

INCIVO não pode ser administrado concomitantemente com substâncias ativas cuja eliminação seja predominantemente dependente do CYP3A e para as quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos adversos graves e/ou que colocam a vida em risco, tais como arritmias cardíacas (i.e., amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) ou vasoespasmos reperfusivos ou isquémia (i.e. dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) ou miopatia, incluindo rabdomiólise (i.e. lovastatina, sinvastatina, atorvastatina) ou sedação prolongada ou aumentada ou depressão respiratória (i.e. quetiapina e midazolam ou triazolam de administração oral) ou hipotensão ou arritmia cardíaca (i.e. alfuzosina e sildenafil para a hipertensão arterial pulmonar).

INCIVO não deve ser administrado concomitantemente com antiarrítmicos de Classe Ia ou III, com a exceção da lidocaína intravenosa.

INCIVO deve ser utilizado com precaução em associação com antiarrítmicos da classe Ic, flecainida e propafenona, incluindo monitorização clínica e por ECG apropriada (ver secção 4.4).

Rifampicina

A rifampicina reduz a AUC plasmática do telaprevir em aproximadamente 92%. Assim, INCIVO não pode ser administrado concomitantemente com a rifampicina.

Hipericão (*Hypericum perforatum*)

As concentrações plasmáticas de telaprevir podem ser reduzidas pelo uso concomitante de formulações com Erva de São João (*Hypericum perforatum*). Assim, as preparações que contêm Erva de São João não devem ser utilizadas em associação com INCIVO.

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

A administração concomitante com indutores pode causar diminuição da exposição a telaprevir com risco de reduzir a eficácia. Estão contraindicados inibidores potentes das enzimas CYP3A, tais como a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital (ver secção 4.3).

Indutores ligeiros e moderados das enzimas CYP3A

Devem ser evitados os indutores ligeiros e moderados das enzimas CYP3A, particularmente em doentes que não responderam previamente ao tratamento (doentes com resposta parcial e doentes com resposta nula a peginterferão alfa/ribavirina), salvo se for recomendada uma dose específica (ver Tabela 2).

Outras associações

A Tabela 2 disponibiliza recomendações posológicas como resultado das interações medicamentosas com INCIVO. Estas recomendações baseiam-se em estudos de interação medicamentosa (indicadas com *) ou previsão de interações devido à magnitude esperada de interação e potencial de reações adversas graves ou de perda de eficácia. A maioria dos estudos de interação medicamentosa foi realizada com uma dose de 750 mg de telaprevir a cada 8 horas (q8h). Dado que o regime de 1.125 mg duas vezes ao dia (b.i.d.) origina a mesma dose diária com uma exposição semelhante ao telaprevir, são esperadas interações medicamentosas similares.

A direção da seta (↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alterações) para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no intervalo de confiança de 90% da razão da média geométrica no intervalo (↔), abaixo do intervalo (↓) ou acima do intervalo (↑) de 80-125%.

Tabela 2: INTERACÇÕES E RECOMENDAÇÕES POSOLÓGICAS COM OUTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeito na concentração de INCIVO ou medicamento concomitante e possível mecanismo	Comentário Clínico
ANALGÉSICOS		
alfentanilo fentanilo	↑ alfentanilo ↑ fentanilo	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa do efeito terapêutico e efeitos adversos (incluindo depressão respiratória) quando telaprevir é coadministrado com alfentanilo ou fentanilo, incluindo oral, bucal, nasal e sistemas transdérmicos ou transmucosos de libertação prolongada de fentanilo, especialmente no início do tratamento. Pode ser necessário o ajuste da dose de fentanilo ou alfentanilo. Espera-se efeitos mais marcados com formulações orais, nasais e bucais/sublinguais de fentanilo.
ANTIARRÍTMICOS		
lidocaína (intravenosa)	↑ lidocaína inibição do CYP3A	Deve existir precaução e recomenda-se a monitorização clínica na administração de lidocaína intravenosa para o tratamento da arritmia ventricular aguda.

digoxina*	↑ digoxina AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) Efeito no transporte P-gp no intestino	Inicialmente, deve prescrever-se a dose mais baixa de digoxina. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e usadas para a titulação da dose de digoxina, de modo a obter o efeito clínico desejado.
ANTIBACTERIANOS		
claritromicina eritromicina telitromicina troleandomicina	↑ telaprevir ↑ antibacterianos inibição do CYP3A	Deve existir precaução e recomenda-se a monitorização clínica aquando da administração concomitante com INCIVO. Foram notificados prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes com claritromicina e eritromicina. O prolongamento do intervalo QT foi notificado com telitromicina (ver secção 4.4).
ANTICOAGULANTES		
varfarina	↑ ou ↓ varfarina modulação dos enzimas metabólicos	Recomenda-se a monitorização da razão normalizada internacional (RNI) na administração concomitante com telaprevir.
dabigatrano	↑ dabigatrano ↔ telaprevir efeito no transporte P-gp no intestino	Recomenda-se precaução, recomenda-se monitorização laboratorial e clínica.
ANTICONVULSIVANTES		
carbamazepina*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ carbamazepina AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) indução do CYP3A pela carbamazepina, e inibição do CYP3A pelo telaprevir	A administração concomitante com carbamazepina é contraindicada.
fenitoína*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenitoína AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) indução do CYP3A pela fenitoína, e inibição do CYP3A pelo telaprevir	A administração concomitante com fenitoína é contraindicada.
fenobarbital	↓ telaprevir ↑ ou ↓ fenobarbital indução do CYP3A pelo fenobarbital, e inibição do CYP3A pelo telaprevir	A administração concomitante com fenobarbital é contraindicada.
ANTIDEPRESSIVOS		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) Mecanismo desconhecido	Relevância clínica desconhecida. As doses podem necessitar de ser aumentadas aquando da combinação com telaprevir.

trazodona	↑ trazodona inibição do CYP3A	A utilização concomitante pode levar a acontecimentos adversos como náuseas, tonturas, hipotensão e síncope. Se a trazodona for usada com telaprevir, a combinação deve ser utilizada com precaução e deve considerar-se uma dose inferior de trazodona.
ANTIABIÓTICOS		
metformina	↑ metformina Inibição do MATE-1 e MATE2-K	Recomenda-se monitorização rigorosa da eficácia e segurança da metformina quando se inicia ou interrompe o tratamento com INCIVO em doentes a receber metformina. Pode ser necessário o ajuste de dose da metformina.
ANTIEMÉTICOS		
domperidona	↑ domperidona inibição do CYP3A	Deve ser evitada a administração concomitante de domperidona com INCIVO (ver secção 4.4).
ANTIFÚNGICOS		
cetoconazol* itraconazol posaconazol voriconazol	<p>↑ cetoconazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ cetoconazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (com cetoconazol 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazol ↑ posaconazol ↓ ou ↓ voriconazol</p> <p>Inibição do CYP3A Devido às várias enzimas envolvidas no metabolismo do voriconazol é difícil prever a interação com telaprevir.</p>	<p>Se existir necessidade de administração concomitante, não são recomendadas doses elevadas de itraconazol (> 200 mg/dia) ou cetoconazol (> 200 mg/dia). Deve existir precaução e recomenda-se monitorização clínica para o itraconazol, posaconazol e voriconazol. (ver secção 4.4)</p> <p>Foram notificados prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes com voriconazol e posaconazol. Foi reportado prolongamento do intervalo QT com cetoconazol.</p> <p>Voriconazol não deve ser administrado em doentes que recebem telaprevir, exceto se uma avaliação da relação risco/benefício justificar a sua utilização.</p>
ANTIGOTA		
colchicina	↑ colchicina Inibição do CYP3A	Doentes com compromisso renal ou Afeção hepática não devem tomar colchicina com INCIVO, devido ao risco de toxicidade com colchicina. Em doentes com função renal e hepática normal recomenda-se a interrupção do tratamento com colchicina ou um tratamento de duração limitada com dose reduzida de colchicina.
ANTIMICOBACTERIANOS		
rifabutina	↓ telaprevir ↑ rifabutina Indução do CYP3A pela rifabutina, inibição do CYP3A pelo telaprevir	Telaprevir pode ser menos eficaz devido às concentrações diminuídas. Não é recomendado o uso concomitante de rifabutina e telaprevir.

rifampicina*	↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicina Indução do CYP3A pela rifampicina, inibição do CYP3A pelo telaprevir	A administração concomitante de rifampicina e telaprevir é contraindicada.
ANTIPSICÓTICOS		
quetiapina	Devido à inibição do CYP3A pelo telaprevir, prevê-se um aumento das concentrações de quetiapina.	A administração concomitante de INCIVO e quetiapina é contraindicada, dado que pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. Elevadas concentrações plasmáticas de quetiapina podem conduzir a coma.
BENZODIAZEPINAS		
alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Relevância clínica desconhecida.
midazolam* administrado por via parentérica	↑ midazolam (intravenoso) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	A administração concomitante deve ser feita num contexto que assegure a monitorização clínica e o tratamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se a redução da dose de midazolam administrado por via parentérica, especialmente caso seja administrada mais do que uma dose única de midazolam. A administração concomitante de midazolam oral ou triazolam oral com telaprevir é contraindicada.
midazolam* administrado por via oral	↑ midazolam (via oral) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	
triazolam administrado por via oral	↑ triazolam Inibição do CYP3A	
zolpidem (sedativo não benzodiazepina)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) Mecanismo desconhecido	Relevância clínica desconhecida. Pode ser necessário o aumento da dose de zolpidem para manter a eficácia.
BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO		
amlodipina*	↑ amlodipina AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) Inibição do CYP3A	Deve ter-se precaução e deve considerar-se uma redução da dose de amlodipina. Recomenda-se monitorização clínica.
diltiazem felodipina nicardipina nifedipina nisoldipina terapamilo	↑ bloqueadores do canal de cálcio Inibição do CYP3A e/ou efeito no transporte P-gp no intestino.	Deve existir precaução e recomenda-se a monitorização clínica dos doentes.
ANTAGONISTAS CCR5		
maraviroc*	↑ maraviroc AUC ₁₂ 9,49 (7,94-11,34) C _{max} 7,81 (5,92-10,32) C ₁₂ 10,17 (8,73-11,85) Não é provável que as concentrações de telaprevir sejam afetadas pela administração concomitante de maraviroc (com base em dados históricos e na via de eliminação de telaprevir).	Maraviroc 150 mg duas vezes ao dia quando co-administrado com telaprevir.

CORTICOSTERÓIDES		
Sistémicos dexametasona	↓ telaprevir Indução do CYP3A	A utilização concomitante pode resultar numa perda do efeito terapêutico de telaprevir. Assim, esta combinação deve ser usada com precaução ou devem considerar-se alternativas.
Inalação/nasal fluticasona budesonida	↑ fluticasona ↑ budesonida Inibição do CYP3A	Não é recomendada a administração concomitante de fluticasona ou budesonida e telaprevir, a menos que o potencial benefício para o doente supere o risco de efeitos indesejáveis sistémicos provocados pelo corticosteróide.
ANTAGONISTA DO RECEPTOR DO ENDOTÉLIO		
bosentano	↑ bosentano ↓ telaprevir Indução do CYP3A pelo bosentano, inibição do CYP3A e dos polipéptidos transportadores de anões orgânicos (OATPs) pelo telaprevir	Deve existir precaução e recomenda-se monitorização clínica.
MEDICAMENTOS ANTIVÍRICOS-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH (IPs)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,42) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,34) Inibição do CYP3A pelo telaprevir	A hiperbilirrubinémia é frequente com esta combinação. É recomendada monitorização clínica e laboratorial da hiperbilirrubinémia (ver secção 4.4 e 4.8).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) Mecanismo desconhecido	Não se recomenda a administração concomitante de darunavir/ritonavir com telaprevir (ver secção 4.4.).
fosamprenavir/ritonavir	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) Mecanismo desconhecido	Não se recomenda a administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir com telaprevir (ver secção 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) Mecanismo desconhecido	Não se recomenda a administração concomitante de lopinavir/ritonavir com telaprevir (ver secção 4.4).

MEDICAMENTOS ANTIVÍRICOS-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA		
efavirenze*	<p>↓ telaprevir 1.125 mg cada 8 horas (relativo a 750 mg cada 8 horas) AUC 0,82 (0,73-0,92) C_{max} 0,86 (0,76-0,97) C_{min} 0,75 (0,66-0,86)</p> <p>↓ efavirenze (+ TVR 1.125 mg cada 8 horas) AUC 0,82 (0,74-0,90) C_{max} 0,76 (0,68-0,85) C_{min} 0,90 (0,81-1,01) Indução do CYP3A pelo efavirenz.</p>	Se administrado concomitantemente deve ser utilizado telaprevir 1.125 mg a cada 8 horas (ver secção 4.4).
tenofovir disoproxil fumarato *	<p>↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C_{max} 1,01 (0,96-1,05) C_{min} 1,03 (0,93-1,14)</p> <p>↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C_{max} 1,30 (1,16-1,45) C_{min} 1,41 (1,29-1,54) Efeito no transporte P-gp no intestino.</p>	Deve existir um aumento da monitorização clínica e laboratorial (ver secção 4.4).
abacavir zidovudina	Não estudado	Um efeito de telaprevir na UDP-glucuroniltransferase não pode ser excluído e pode afetar a concentração plasmática de abacavir e zidovudina.
etravirina	<p>↓ telaprevir 750 mg a cada 8h AUC 0,84 (0,71-0,98) C_{max} 0,90 (0,79-1,02) C_{min} 0,75 (0,61-0,92)</p> <p>↔ etravirina (+ TVR 750 mg a cada 8h) AUC 0,97 (0,85-1,04) C_{max} 0,97 (0,84-1,03) C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p>	Não é necessário ajuste da dose quando administrado concomitantemente.
rilpivirina*	<p>↓ telaprevir 750 mg a cada 8h AUC 0,95 (0,76-1,18) C_{max} 0,97 (0,79-1,21) C_{min} 0,89 (0,67-1,18)</p> <p>↑ rilpivirina (+ TVR 750 mg a cada 8h) AUC 1,78 (1,44-2,20) C_{max} 1,49 (1,20-1,84) C_{min} 1,93 (1,55-2,41)</p>	Não é necessário ajuste da dose quando administrado concomitantemente.
INIBIDORES DA INTEGRASE		
raltegravir	<p>↔ telaprevir AUC 1,07 (1,00-1,15) C_{max} 1,07 (0,98-1,16) C_{min} 1,14 (1,04-1,26)</p> <p>↑ raltegravir AUC 1,31 (1,03-1,67) C_{max} 1,26 (0,97-1,62) C_{min} 1,78 (1,26-2,53)</p>	Não é necessário ajuste da dose quando administrado concomitantemente.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUCTASE		
atorvastatina*	<p>↑ atorvastatina AUC 7,88 (6,82-9,07) C_{max} 10,6 (8,74-12,85) Inibição do CYP3A e OATPs pelo telaprevir</p>	A administração concomitante de atorvastatina e telaprevir é contraindicada (ver secção 4.3).

fluvastatina pitavastatina pravastatina rosuvastatina	↑ estatina Inibição do CYP3A e OATPs pelo telaprevir	Deve existir precaução e recomenda-se monitorização clínica. Consultar a secção 4.3 quanto aos inibidores da HMG-CoA reductase que estão contraindicados com INCIVO
CONTRACETIVOS HORMONAIS/ESTROGÉNIO		
etinilestradiol* noretindrona*	↓ etinilestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindrona AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) Mecanismo desconhecido	Devem ser usados métodos adicionais de contraceção não hormonal aquando da administração concomitante de contraceptivos hormonais e telaprevir. Os doentes que utilizam estrogénios como terapêutica de substituição hormonal devem ser monitorizados clinicamente relativamente a sinais de deficiência de estrogénio. Leia as secções 4.4 e 4.6.
IMUNOSSUPRESSORES		
ciclosporina* tacrolimus* sirolimus	↑ ciclosporina AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ tacrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4) ** C _{max} 9,35 (6,73-13,0) ** ↑ sirolimus ↑ telaprevir **calculado com base nos dados obtidos com a redução de dose Inibição do CYP3A Inibição das proteínas de transporte.	Devem ser necessárias reduções adequadas das doses dos imunossuppressores com ou sem prolongamento dos intervalos entre dose. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos níveis sanguíneos de imunossuppressores, função renal, e efeitos secundários relacionados com imunossuppressores aquando da administração concomitante com telaprevir. Tacrolimus pode prologar o intervalo QT. (ver também secção 4.4).
AGONISTA BETA INALADO		
salmeterol	↑ salmeterol Inibição do CYP3A	Não se recomenda a administração concomitante de salmeterol e telaprevir. A associação pode resultar num risco aumentado de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo o prolongamento QT, palpitações e taquicardia sinusal (ver secção 4.4).
SECRETAGOGOS DA INSULINA		
repaglinida	↑ repaglinida Inibição dos OATPs pelo telaprevir	Deve existir precaução e recomenda-se monitorização clínica.

ANALGÉSICO NARCÓTICO		
metadona*	<p>↓ R-metadona AUC 0,71 (0,66-0,76) C_{max} 0,71 (0,66-0,76) C_{min} 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>Sem efeito na concentração de R-metadona livre.</p> <p>Dissociação da metadona às proteínas plasmáticas.</p>	<p>Não é necessário qualquer ajuste de dose de metadona no início da administração concomitante de telaprevir. Contudo, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a dose de metadona durante a terapêutica de manutenção pode necessitar de ajuste em alguns doentes.</p> <p>Foram notificados prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes com metadona (ver secção 4.4). O ECG deve ser monitorizado no início e regularmente durante o tratamento com telaprevir.</p>
buprenorfina*	<p>↔ buprenorfina AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93) C_{min} 1,06 (0,87-1,30)</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose de buprenorfina quando administrada concomitantemente com telaprevir.</p>
INIBIDORES DA PDE-5		
sildenafil tadalafil vardenafil	<p>↑ inibidores da PDE-5 Inibição do CYP3A</p>	<p>A administração concomitante de sildenafil e vardenafil com telaprevir não é recomendada.</p> <p>Tadalafil, para o tratamento da disfunção erétil pode ser utilizado com precaução, em dose única não excedendo a dose de 10 mg em 72 horas e com monitorização acrescida para os acontecimentos adversos associados a tadalafil.</p> <p>A administração concomitante de sildenafil ou tadalafil e telaprevir no tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicada (ver secção 4.3).</p>
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
esomeprazol*	<p>↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C_{max} 0,95 (0,86-1,06)</p>	<p>Os inibidores da bomba de protões podem ser usados sem alteração da dose.</p>

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de INCIVO em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva em seres humanos (ver secção 5.3). INCIVO não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceptivos.

Contraceção masculina e feminina

Uma vez que INCIVO deve ser utilizado em combinação com peginterferão alfa e ribavirina, as contraindicações e precauções aplicáveis a esses medicamentos são aplicáveis à terapêutica combinada.

Devido à terapêutica combinada com peginterferão alfa e ribavirina, doentes com potencial para engravidar e respetivos companheiros bem como doentes do sexo masculino e respetivas companheiras devem utilizar 2 métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com INCIVO. Após a conclusão do tratamento com INCIVO devem ser seguidas as recomendações sobre

contração conforme indicado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina e como descrito em baixo.

Os contraceptivos hormonais podem ser administrados mas podem não ser fiáveis durante o tratamento com INCIVO e até dois meses após a conclusão do tratamento com INCIVO (ver secção 4.5). Durante este período as mulheres com potencial para engravidar devem usar 2 métodos contraceptivos não hormonais. Dois meses após terminar o tratamento com INCIVO os contraceptivos hormonais são, novamente, apropriados como um dos dois métodos necessários para o controlo eficaz da natalidade.

Leia o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina e do peginterferão alfa para informação adicional.

Amamentação

Telaprevir e os seus principais metabolitos são excretados no leite no rato (ver secção 5.3). Desconhece-se se telaprevir é excretado no leite materno humano. Devido ao potencial de reações adversas em bebés em aleitamento, dado a terapêutica combinada de INCIVO com peginterferão alfa e ribavirina, a amamentação deve ser descontinuada antes do início da terapêutica. Leia também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

Fertilidade

INCIVO não teve efeitos na fertilidade ou fecundidade avaliada em ratos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

INCIVO tem muito pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram desenvolvidos estudos relativamente aos efeitos de INCIVO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificados casos de ténico e retinopatia em alguns doentes a tomar INCIVO e isto deve ser considerado na avaliação sobre a capacidade do doente de conduzir e utilizar máquinas. Leia também o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa e ribavirina para mais informações.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil global de segurança de INCIVO baseia-se nos ensaios clínicos de Fase II e III (controlados e não controlados), que representam 3.441 doentes que receberam a terapêutica combinada com INCIVO e em notificações espontâneas pós-comercialização.

INCIVO deve ser administrado com peginterferão alfa e ribavirina. Leia o respetivo Resumo de Características do Medicamento para as reações adversas associadas.

A incidência de reações adversas medicamentosas (RAMs) de, pelo menos intensidade moderada (\geq Grau 2) foi maior no grupo de doentes a receber tratamento com INCIVO do que no grupo de doentes a receber placebo.

Durante a fase de tratamento com INCIVO/placebo, as RAMs de, pelo menos, Grau 2 de gravidade, mais frequentemente notificadas no grupo de tratamento com INCIVO (incidência \geq 5,0%) foram anemia, exantema, prurido, náuseas e diarreia.

Durante a fase de tratamento com INCIVO/placebo, as RAMs de, pelo menos, Grau 3 de gravidade, mais frequentemente reportadas no grupo de tratamento com INCIVO (incidência \geq 1,0%) foram anemia, exantema, trombocitopenia, linfopenia, prurido e náusea.

Resumo de reações adversas

As RAMs associadas a INCIVO são apresentadas na Tabela 3.

As RAMs estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); e raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as RAMs apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas medicamentosas relacionadas com INCIVO (administrado em associação com peginterferão alfa e ribavirina) em doentes infetados por VHC em ensaios clínicos^a e após-comercialização		
Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Categoria de frequência	Reações Adversas Medicamentosas relacionadas com a terapêutica associada com INCIVO, peginterferão alfa e ribavirina
Infeções e infestações	frequente	candidíase oral
Doenças do sangue e do sistema linfático	muito frequente	Anemia
	frequente	trombocitopenia ^b , linfopenia ^b
Doenças endócrinas	frequente	hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	frequente	hiperuricemia ^b , hipocaliemia ^b
	pouco frequente	Gota
Doenças do sistema nervoso	frequente	disgeusia, síncope
Afeções oculares	pouco frequente	Retinopatia
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	náuseas, diarreia, hemorroidas, vômitos, proctalgia
	frequente	prurido anal, hemorragia (sangramento) rectal, fissura anal
	pouco frequente	Proctite, pancreatite
Afeções hepatobiliares	frequente	hiperbilirrubinemia ^b
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequente	prurido, exantema
	frequente	eczema, edema da face, exantema exfoliativo
	pouco frequente	exantema associado ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), urticária
	raro	SJS, TEN, eritema multiforme
Doenças renais e urinárias	pouco frequentes	aumento da creatinina no sangue ^b , azotemia pré-renal com ou sem insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	edema periférico, paladar alterado

^a estudos controlados por placebo de Fase II e Fase III (dados agrupados) incluindo 1.346 doentes infetados por VHC

^b as taxas de incidência são baseadas nas taxas de notificação de acontecimentos (ver, adicionalmente, *Alterações laboratoriais* em baixo)

Na análise de um estudo adicional, o Estudo C211, o perfil de segurança da terapêutica combinada com 1.125 mg de INCIVO, duas vezes ao dia, foi semelhante ao perfil de segurança em doentes a receber terapêutica combinada com 750 mg de INCIVO a cada 8 horas. Não foram identificados novos dados de segurança.

Alterações laboratoriais

As alterações laboratoriais seleccionadas de pelo menos intensidade moderada (\geq Grau 2) que representam um agravamento desde o início e que são consideradas RAMs observadas em doentes infetados com VHC, tratados com a terapêutica de associação com INCIVO, a partir dos dados agrupados dos Ensaios de Fase II e III controlados por placebo, estão apresentados na tabela abaixo:

Tabela 4: Alterações laboratoriais selecionadas (DAIDS^a Grau ≥ 2) que representam um agravamento e são consideradas reações adversas medicamentosas em doentes infetados por VHC em tratamento combinado com INCIVO nos estudos controlados por placebo de Fase II e Fase III (dados agrupados)

		Grau 2	Grau 3	Grau 4
Aumento^b				
	ácido úrico	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% (> 15,0 mg/dl)
	bilirrubina	13,6% (1,6-2,5 x LSN)	3,6% (2,6-5,0 x LSN)	0,3% (> 5,0 x LSN)
	colesterol total	15,4% (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0% (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	lipoproteína de baixa densidade	6,9% (4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5% (> 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	creatinina	0,9% (1,4-1,8 x LSN)	0,2% (1,9-3,4 x LSN)	0% (> 3,4 x LSN)
Diminuição^b				
	hemoglobina	27,0% (9,0-9,9 g/dl ou qualquer diminuição 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl ou qualquer diminuição ≥ 1,5 g/dl)	1,1% (< 7,0 g/dl)
	contagem de plaquetas	24,4% (50.000- 99.999/mm ³)	2,8% (25.000- 49.999/mm ³)	0,2% (< 25.000/mm ³)
	contagem absoluta de linfócitos	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350/mm ³)
	potássio	1,6% (< 5-2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

NA = não aplicável

^a A tabela da DAIDS, Tabela de Classificação da Intensidade de Acontecimentos Adversos em Adultos e Crianças, foi usada no conjunto de dados laboratoriais agrupados.

^b A incidência foi calculada pelo número de doentes em cada parâmetro.

A maioria dos valores laboratoriais retorna aos níveis observados com peginterferão alfa e ribavirina na semana 24, exceto na contagem de plaquetas, que permanece a níveis mais baixos do que os observados com peginterferão alfa e ribavirina até à semana 48 (ver secção 4.4).

Os aumentos no ácido úrico sérico ocorrem muito frequentemente durante o tratamento com INCIVO em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Após o fim do tratamento com INCIVO, os valores de ácido úrico diminuem normalmente ao longo das 8 semanas seguintes e são comparáveis aos observados em doentes que recebem peginterferão alfa ou ribavirina isolada.

Descrição de reações adversas selecionadas

Exantema

Foram notificadas reações cutâneas graves potencialmente ameaçadoras da vida e fatais com terapêutica combinada com INCIVO, incluindo DRESS, SJS e TEN (ver secção 4.4). Em ensaios de Fase II e III controlados por placebo, a incidência global e a gravidade de exantema aumentou com a administração concomitante de INCIVO com peginterferão alfa e ribavirina. Durante o tratamento com INCIVO, os acontecimentos de exantema (todos os graus) foram notificados em 55% dos doentes que receberam a terapêutica de associação com INCIVO e em 33% dos doentes que receberam peginterferão alfa e ribavirina.

Mais de 90% dos exantemas foram de gravidade ligeira ou moderada. O exantema reportado durante a terapêutica de associação com INCIVO foi avaliado como sendo tipicamente prurítico, eczematoso e envolvendo menos de 30% da área de superfície corporal. Metade dos exantemas começaram durante as primeiras 4 semanas, mas o exantema pode ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica combinada com INCIVO. A descontinuação da terapêutica combinada com INCIVO não é necessária para o exantema ligeiro e moderado.

Ver secção 4.4 para recomendações de monitorização de exantema grave e descontinuação de INCIVO, ribavirina e peginterferão alfa. Os doentes que têm exantema ligeiro a moderado devem ser monitorizados relativamente a sinais de progressão; contudo, a progressão não foi frequente (menos de 10%). Em ensaios clínicos, a maioria dos doentes recebeu anti-histamínicos e corticosteroides tópicos. A melhoria do exantema ocorre após a conclusão ou a descontinuação da terapêutica com INCIVO; contudo, os exantemas podem demorar várias semanas a serem resolvidos.

Anemia

Em ensaios de Fase II e III controlados por placebo, foi notificada anemia (todos os graus) em 32,1% dos doentes que receberam a terapêutica combinada com INCIVO e em 14,8% dos doentes que receberam peginterferão alfa e ribavirina. Foram utilizadas reduções da dose de ribavirina, para o tratamento da anemia. 21,6% dos doentes que receberam o tratamento combinado com INCIVO necessitaram de uma redução da dose de ribavirina para a anemia, em comparação com 9,4% dos doentes que receberam peginterferão alfa e ribavirina isolados. Os agentes estimulantes da eritropoiese (AEEs) não foram geralmente permitidos e foram utilizados em apenas 1% dos doentes nos ensaios clínicos de Fase II e III. Em ensaios de Fase II e III controlados por placebo as transfusões foram reportadas raramente durante a fase de tratamento INCIVO/placebo em 2,5% dos doentes a receber INCIVO em combinação e 0,7% em doentes a receber peginterferão alfa e ribavirina apenas. As taxas de transfusão em todo o período do estudo foram 4,6% e 1,5%, respetivamente. Em ensaios de Fase II e III controlados por placebo 1,9% dos doentes descontinuaram INCIVO isolado devido a anemia e 0,9% dos doentes descontinuou a terapêutica combinada com INCIVO devido a anemia, em comparação com 0,5% a receber peginterferão alfa e ribavirina (ver secção 4.4).

Sinais e sintomas ano-rectais

Em ensaios clínicos, a maioria destes acontecimentos (p. ex. hemorroidas, desconforto ano-rectal, prurido anal e ardor rectal) foi ligeiro a moderado. Muito poucos levaram à descontinuação do tratamento e foram resolvidos após a conclusão do tratamento com INCIVO.

Doentes coinfectados por VIH-1

O perfil geral de segurança de INCIVO em doentes coinfectados com VHC/VIH-1 (que não estavam a fazer terapêutica antirretrovírica ou estavam a fazer terapêutica antirretrovírica) foi similar ao perfil de segurança observado nos doentes monoinfectados pelo VHC exceto para os doentes que receberam atazanavir/ritonavir, que tiveram frequentemente um aumento transitório de bilirrubina indireta (incluindo grau 3 a 4) durante a 2ª semana, voltando a valores próximos dos valores basais na 12ª semana (ver secção 4.4).

Doentes sujeitos a transplante hepático sem cirrose

O perfil global de segurança de INCIVO em doentes infectados pelo VHC-1 sem tratamento prévio e com experiência prévia que foram sujeitos a transplante hepático e estão num regime estável com os imunossuppressores tacrolímus ou ciclosporina A foi geralmente similar ao perfil de segurança de INCIVO em doentes sem história de transplante de fígado, embora a anemia tenha sido notificada mais frequentemente (55,4% versus 32,1% na Fase 2-3 segurança agrupada) durante a fase de tratamento com INCIVO. Para gerir a anemia, no início do tratamento com INCIVO, foi usada uma dose de iniciação de ribavirina mais baixa (600 mg/dia); durante toda a fase de tratamento a dose de ribavirina foi ainda mais reduzida em 36,5% dos doentes, 41,9% recebeu AEEs e 21,6% recebeu transfusões de sangue (ver secções 4.4 e 4.5, Imunossuppressores).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de INCIVO em crianças com idade < 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de INCIVO administrada que está documentada é de 1.875 mg a cada 8 horas durante 4 dias em voluntários saudáveis. Nesse estudo, os seguintes acontecimentos adversos frequentes foram notificados mais frequentemente com o esquema de 1.875 mg a cada 8 horas, em comparação com o esquema de 750 mg a cada 8 horas: náusea, cefaleia, diarreia, diminuição de apetite, disgeusia e vômito.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com INCIVO. O tratamento da sobredosagem com INCIVO consiste nas medidas gerais de suporte que incluem a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Se indicado, a eliminação da substância ativa não absorvida pode ser conseguida por emese ou lavagem gástrica. A lavagem gástrica só deve ser efetuada caso possa ser realizada até uma hora após a ingestão. A administração de carvão ativado pode também ser utilizada para ajudar na remoção da substância ativa não absorvida.

Desconhece-se se telaprevir é eliminado por diálise peritoneal ou hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral de ação direta, código ATC: J05AE11.

Mecanismo de ação

O telaprevir é um inibidor da protease serínica NS3•4 do VHC, essencial para a replicação viral.

Estudos *in vitro*

Atividade do telaprevir contra o VHC

Num ensaio de replicação subtipo 1b do VHC, o valor CI_{50} do telaprevir para o VHC de tipo selvagem foi de 0,354 μ M, semelhante a um ensaio de infeciosidade viral do subtipo 1a com CI_{50} de 0,28 μ M.

Resistência

As variantes do VHC associadas à falência virológica no tratamento ou recidiva foram analisadas por mutagénese dirigida ao local, no ensaio de replicação. As variantes V36A/M, T54A/S, R155K/T e A156S conferiram níveis inferiores de resistência *in vitro* ao telaprevir (aumento de 3 a 25 vezes na CI_{50} do telaprevir) e as variantes A156V/T e V36M+R155K conferiram níveis superiores de resistência *in vitro* ao telaprevir (aumento > 25 vezes na CI_{50} do telaprevir). As variantes replicação gerada por sequências derivadas dos doentes apresentaram resultados semelhantes.

A capacidade de replicação *in vitro* das variantes resistentes ao telaprevir foi inferior à de tipo selvagem.

Resistência-cruzada

As variantes resistentes ao telaprevir foram testadas para resistência cruzada contra os inibidores da protease representativos no sistema replicação do VHC. Os replicões com substituições únicas na posição 155 ou 156 e variantes duplas com substituições nos resíduos 36 e 155 apresentaram resistência cruzada a todos os inibidores da protease testados com um largo intervalo de sensibilidades. Todas as variantes estudadas resistentes ao telaprevir permaneceram totalmente sensíveis ao interferão alfa, ribavirina e inibidores nucleósidos e não-nucleósidos da polimerase do

VHC representativos no sistema replicação. Não existem dados clínicos sobre a repetição de tratamento em doentes que falharam uma terapêutica baseada no inibidor da protease NS3-4A do VHC, como telaprevir, nem na repetição de tratamentos com telaprevir.

Estudos de virologia clínica

Em ensaios clínicos de Fase II e III de telaprevir, os doentes *naïves* ao tratamento e com falência terapêutica anterior com variantes predominantemente resistentes ao telaprevir no início (pré-tratamento) foram raros (V36M, T54A e R155K < 1% e T54S 2,7%). A resistência inicial predominante ao telaprevir não exclui o tratamento com sucesso com telaprevir, peginterferão alfa e ribavirina. O impacto das variantes predominantes resistentes ao telaprevir no início do tratamento é provavelmente maior em doentes com deficiente resposta ao interferão, tais como prévios respondedores nulos.

Um total de 215 de 1.169 doentes tratados com um esquema de T12/PR num estudo clínico de Fase III apresentou uma falência virológica durante o tratamento (n = 125) ou recidiva (n = 90). Com base em análises de sequenciação populacional do VHC nestes 215 doentes, a emergência de variantes do VHC resistentes ao telaprevir foi detetada em 105 (84%) falências virológicas e em 55 (61%) recidivantes, e o vírus de tipo selvagem foi detetado em 15 (12%) falências virológicas e 24 (27%) recidivantes. Os dados de sequenciação do VHC não estavam disponíveis em 16 (7%) doentes. As análises de sequenciação das variantes resistentes ao telaprevir identificaram substituições em 4 posições na região da protease NS3-4A, em consistência com o mecanismo de ação de telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T e A156S/T/V). No estudo clínico C211 de Fase III não houve diferença no tipo de variantes emergentes entre os doentes a receber 1.125 mg de telaprevir, duas vezes ao dia (b.i.d.), e doentes a receber 750 mg de telaprevir a cada 8 horas (q8h). Em ambos os grupos de tratamento verificaram-se proporções semelhantes de doentes com variantes resistentes ao telaprevir no momento da falência. A falência virológica durante o tratamento com telaprevir foi associada predominantemente a variantes com níveis superiores de resistência e a recidiva foi associada predominantemente a variantes com níveis inferiores de resistência ou vírus de tipo selvagem.

Os doentes com genótipo 1a do VHC tiveram predominantemente variantes V36M e R155K isoladas e combinadas, enquanto os doentes com genótipo 1b do VHC tiveram predominantemente variantes V36A, T54A/S e A156S/T/V. É provável que a diferença seja devida à barreira genética mais elevada para as substituições V36M e R155K no genótipo 1b do que no genótipo 1a. De entre os doentes tratados com telaprevir, a falência virológica durante o tratamento foi mais frequente em doentes com o genótipo 1a do que com o genótipo 1b e mais frequente entre os doentes com resposta anterior nula do que noutras populações (sem terapêutica prévia, recidivantes anteriores, doentes que responderam parcialmente ao tratamento anterior; ver secção 5.1, Experiência Clínica, Eficácia em Adultos Anteriormente Tratados).

O perfil de resistência observado no Estudo HPC3008 em doentes coinfectados por VHC/VIH-1 foi semelhante ao perfil de resistência dos doentes monoinfectados pelo VHC.

O perfil de resistência observado no Estudo HPC3006 em doentes infectados pelo VHC-1 sem tratamento prévio e com experiência prévia que foram sujeitos a transplante hepático e estão num regime estável com os imunossuppressores tacrolímus ou ciclosporina A foi similar ao perfil de resistência em doentes infectados pelo VHC-1 não sujeitos a transplante hepático.

A análise de acompanhamento dos doentes tratados com INCIVO que não atingiram uma RVS demonstrou que a população de vírus de tipo selvagem aumentou e que a população das variantes resistentes ao telaprevir tornou-se indetetável ao longo do tempo após a conclusão do tratamento com telaprevir. De uma combinação de 255 doentes *naïves* ao tratamento e anteriormente tratados dos estudos de Fase III, 108, 111 e C216, em quem as variantes resistentes ao telaprevir emergiram durante o tratamento, 152 (60%) doentes não tiveram mais variantes resistentes detetadas pela sequenciação de população (acompanhamento mediano de 10 meses). Das 393 variantes resistentes detetadas nos 255 doentes, 68% da NS3-36, 84% da NS3-54, 59% da NS3-155, 86% da NS3-156 e 52% da NS3-36M+NS3-155K não foram mais detetados.

Num estudo de acompanhamento em 98 doentes *naïves* ao tratamento e com falência terapêutica anterior que foram tratados com um esquema de INCIVO num estudo de Fase II ou Fase III e que não atingiram a RVS, as variantes resistentes ao telaprevir não foram mais detetadas em 85% (83/98) dos doentes (acompanhamento mediano de 27,5 meses). A análise de sequenciação clonal de um subconjunto de doentes com VHC do tipo selvagem por sequenciação de população (n = 20), comparando a frequência de variantes resistentes antes do início do tratamento com telaprevir e no acompanhamento, demonstrou que a população variante de VHC em todos os doentes tinha retornado aos níveis pré-tratamento. A mediana do tempo até que variantes resistentes ao telaprevir se tornassem indetetáveis por sequenciação de população foi superior para as variantes NS3-36 (6 meses), NS3-155 (9 meses) e NS3-36M+NS#-155K (12 meses), predominantemente observadas em doentes com genótipo 1a, quando comparadas com as variantes NS3-54 (2 meses) e NS3-156 (3 meses), predominantemente observadas no doentes com genótipo 1b.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de INCIVO em doentes com hepatite C crónica de genótipo 1 foram avaliadas em quatro estudos de Fase III: 3 em doentes *naïves* ao tratamento e 1 em doentes tratados anteriormente (recidivantes, respondedores parciais e doentes com resposta nula). Os doentes nestes estudos tinham doença hepática compensada, ARN-VHC detetável e a histopatologia hepática consistente com a hepatite C crónica. Salvo indicado em contrário, INCIVO foi administrado numa dose de 750 mg a cada 8 horas (q8h); a dose de peginterferão alfa-2a foi de 180 µg/semana e a dose de ribavirina foi de 1.000 mg/dia (doentes com peso < 75 kg) ou 1.200 mg/dia (doentes com peso ≥ 75 kg). Os valores plasmáticos de ARN-VHC foram medidos através do teste do VHC COBAS® TaqMan® (versão 2.0), para uso com o *High Pure System*. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação de 25 UI/ml.

Na descrição abaixo dos resultados do estudo de Fase III nomeadamente os Estudos 108, 111 e C216 a RVS, considerada uma cura virológica, foi definida com base na avaliação do ARN-VHC feita no decorrer do período de “janela de visita” da semana 72 do estudo, utilizando a última avaliação realizada neste período. No caso de não existirem dados no decorrer do período de “janela” das 72 semanas, a última avaliação de ARN-VHC realizada após a semana 12 de acompanhamento foi considerada. Adicionalmente, o limite inferior de quantificação de 25 UI/ml foi usado para determinar a RVS.

Na descrição dos resultados dos estudos de Fase III nomeadamente os Estudos C211, HPC3008 e HPC3006, a RVS12, considerada uma cura virológica, foi definida com base no ARN-VHC abaixo do limite de quantificação (25 UI/ml) usando a última avaliação realizada no período de “janela de visita” 12 semanas após o final do tratamento planeado.

Eficácia em adultos *naïves* ao tratamento

Estudo C211

O Estudo C211 foi um estudo de Fase III aleatorizado e aberto realizado em doentes *naïve* aleatorizados em um dos dois grupos de tratamento: 750 mg de INCIVO a cada 8 horas [T12(q8h)/PR] ou 1.125 mg de INCIVO duas vezes ao dia [T12(b.i.d.)/PR] em combinação com peginterferão alfa-2a e ribavirina. O objetivo principal foi demonstrar a não-inferioridade de T12(b.i.d)/PR relativamente a T12(q8h)/PR. Todos os doentes receberam 12 semanas de tratamento com INCIVO em combinação com peginterferão alfa-2a e ribavirina. Na semana 12, finalizou-se a administração de INCIVO e os doentes continuaram o tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina. A duração total do tratamento foi determinada com base na resposta virológica individual durante o tratamento. Se um doente atingisse um ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) na semana 4, a duração total do tratamento era de 24 semanas. Caso contrário, a duração total do tratamento era de 48 semanas.

Os 740 doentes incluídos tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo:18 a 70); 60% dos doentes eram homens; 21% tinham um índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²; 5% eram de raça negra; 2% eram Asiáticos; 85% tinham níveis iniciais de ARN-VHC ≥ 800.000 UI/ml; 15% tinham fibrose em ponte; 14% tinham cirrose; 57% tinham genótipo 1a do VHC ; e 43% tinham genótipo 1b do VHC.

A taxa de RVS12 para o grupo T12(b.i.d.)/PR foi de 74% (274/369) em comparação com 73% (270/371) no grupo T12(q8h)/PR com um intervalo de confiança de 95% para a diferença: -4,9%, 12,0%. O limite mínimo do IC de 95% (-4,95) foi superior à margem de não-inferioridade pré-determinada de -11% e, desta forma, foi demonstrada a não-inferioridade de T12(b.i.d.)/PR relativamente a T12(q8h)/PR. A Tabela 5 apresenta as taxas de resposta para os grupos T12(b.i.d.)/PR e T12(q8h)/PR.

Resultado do tratamento	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
RVS12	74% (274/369)	73% (270/371)
ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) na semana 4 ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12	66% (244/369)	63% (234/371)
RVS em doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12	89% (218/244)	89% (209/234)
RVS em doentes que não tiveram ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12	45% (56/125)	45% (61/137)
Doentes sem RVS	26% (95/369)	27% (101/371)
Falência virológica durante o tratamento ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Recidiva ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Outros ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: 1.125 mg de INCIVO, duas vezes ao dia, durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas;

T12(q8h)/PR: 750 mg de INCIVO a cada 8 horas, durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas;

^a Doentes com duração total planeada do tratamento de 24 semanas.

^b A falência virológica durante o tratamento inclui doentes que cumpriram a regra de paragem virológica definida no protocolo e/ou apresentaram reativação viral.

^c A recidiva foi definida como menos de 25 UI/ml no final planeado do tratamento seguido de ARN-VHC \geq 25 UI/ml na última avaliação realizada no período da “janela de visita” de seguimento de RVS.

^d Outros inclui doentes sem ARN-VHC detetável no final planeado do tratamento e que não apresentaram reativação viral, e doentes com falta de avaliação RVS durante o período planeado de seguimento.

A Tabela 6 apresenta as taxas de RVS por genótipo IL28B e o estadió de fibrose hepática no início do tratamento.

Subgrupo	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Genótipo IL28B		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Fibrose hepática a nível basal		
Sem fibrose ou fibrose mínima	80% (138/172)	79% (140/177)
Fibrose portal	79% (75/95)	80% (68/85)
Fibrose em ponte	67% (32/48)	64% (38/59)

Cirrose	54% (29/54)	49% (24/49)
---------	-------------	-------------

T12(b.i.d.)/PR: 1.125 mg de INCIVO, duas vezes ao dia, durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas;

T12(q8h)/PR: 750 mg de INCIVO, a cada 8 horas, durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas.

Estudo 108 (ADVANCE)

O Estudo 108 foi um estudo de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo e controlado por placebo realizado em doentes *naïve* ao tratamento. INCIVO foi administrado nas primeiras 8 semanas de tratamento (esquema T8/PR) ou nas primeiras 12 semanas de tratamento (esquema T12/PR), em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas. Os doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 receberam 24 semanas de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina; os doentes sem ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 receberam terapêutica com peginterferão alfa-2a e ribavirina com uma duração de 48 semanas. O esquema de controlo (Pbo/PR) tinha uma duração fixa de tratamento de 48 semanas, com placebo nas 12 primeiras semanas e peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas.

Os 1.088 doentes incluídos tinham uma idade mediana de 49 anos (intervalo: 18 a 69); 58% dos doentes eram homens; 23% tinham um índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²; 9% eram de raça negra; 11% eram Hispânicos ou Latinos; 77% tinham níveis iniciais de ARN-VHC ≥ 800.000 UI/ml; 15% tinham fibrose em ponte; 6% tinham cirrose; 59% tinham genótipo 1a do VHC, e 40% tinham genótipo 1b do VHC.

A taxa de RVS para o grupo T8/PR foi de 72% (261/364) ($P < 0,0001$ em comparação com o grupo Pbo/PR48). A Tabela 7 mostra as taxas de resposta para os grupos T12/PR e Pbo/PR48 recomendados.

	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
Resultado do tratamento		
RVS^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
RVS em doentes eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Sem eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
RVS em doentes sem eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
ARN-VHC < 25 UI/ml no fim do tratamento	82% (299/363)	62% (225/361)
Recidiva	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas;

Pbo/PR: placebo durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas;

^a $P < 0,0001$; T12/PR comparado com Pbo/PR48.

^b Intervalo de confiança 95%.

As taxas da RVS foram maiores (diferença absoluta de, pelo menos, 28%) para o grupo T12/PR do que para o grupo Pbo/PR48 nos subgrupos por sexo, idade, raça, etnia, índice de massa corporal, subtipo de genótipo do VHC, ARN-VHC inicial (< 800.000 , ≥ 800.000 UI/ml) e extensão da fibrose hepática. A Tabela 8 apresenta as taxas da RVS para subgrupos de doentes.

Subgrupo	T12/PR	Pbo/PR
Homens	78% (166/214)	46% (97/211)
45 a \leq 65 anos de idade	73% (157/214)	39% (85/216)
Negros	62% (16/26)	29% (8/28)

Hispânicos/Latinos	77% (27/35)	39% (15/38)
IMC \geq 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
ARN-VHC inicial \geq 800.000 UI/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
VHC genótipo 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
VHC genótipo 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibrose hepática inicial		
Sem fibrose, fibrose mínima ou fibrose portal	82% (237/290)	49% (140/288)
Fibrose em ponte	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirrose	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas;
Pbo/PR: placebo durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas;

Estudo 111 (ILLUMINATE)

O Estudo 111 foi um estudo de Fase III, aleatorizado, aberto, realizado em doentes *naïve* ao tratamento. O estudo foi desenhado para comparar as taxas de RVS em doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12, que foram tratados com INCIVO durante 12 semanas, em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 semanas (esquema T12/PR24) ou 48 semanas (esquema T12/PR48). Os doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 foram aleatorizados na semana 20 para receberem 24 ou 48 semanas de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina. A avaliação primária foi de não-inferioridade, com uma margem de -10,5% do esquema de 24 semanas, em comparação com o esquema de 48 semanas, em doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12.

Os 540 doentes incluídos tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 19 a 70); 60% dos doentes eram homens; 32% tinham um índice de massa corporal \geq 30 kg/m²; 14% eram de raça Negra; 10% eram Hispânicos ou Latinos; 82% tinham níveis iniciais de ARN-VHC $>$ 800.000 UI/ml; 16% tinham fibrose em ponte; 11% tinham cirrose; 72% tinham genótipo 1a do VHC; e 27% tinham genótipo 1b do VHC.

Um total de 352 (65%) doentes tinham ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12. A Tabela 9 apresenta as taxas de resposta em doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12, não houve benefício adicional em prolongar o tratamento de peginterferão alfa-2a e ribavirina para as 48 semanas (diferença nas taxas de RVS de 2%; intervalo de confiança de 95%: -4%, 8%).

Resultado do tratamento	Doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12		T12/PR Todos os doentes ^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-VHC $<$ 25 UI/ml no fim do tratamento	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Recidiva	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 semanas;
T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas

^a Todos os doentes inclui os 322 doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 e os 218 outros doentes tratados no estudo (118 sem ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 e 100 que descontinuaram o estudo antes da semana 20, aquando da aleatorização).

^b Intervalo de confiança 95%

A taxa de RVS para doentes de raça Negra foi de 62% (45/73). A Tabela 10 apresenta as taxas de RVS por extensão de fibrose hepática inicial.

Subgrupo	Doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12		T12/PR Todos os doentes ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Sem fibrose, fibrose mínima ou fibrose portal	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Fibrose em ponte	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Cirrose	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 semanas;

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas

^a Todos os doentes inclui os 322 doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 e os 218 outros doentes tratados no estudo (118 sem ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 e 100 que descontinuaram o estudo antes da semanas 20, aquando da aleatorização).

Eficácia em adultos tratados anteriormente

Estudo C216 (REALIZE)

O Estudo C216 foi um estudo de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo realizado em doentes que não atingiram uma RVS em tratamento anterior com peginterferão alfa-2a e ribavirina ou peginterferão alfa-2b e ribavirina. O estudo incluiu recidivantes anteriores (doentes com ARN-VHC indetetável no fim do tratamento com esquema peguilado baseado em interferão, mas ARN-VHC detetável no período de 24 semanas de acompanhamento do tratamento) e não respondedores anteriores (doentes que não tinham níveis indetetáveis de ARN-VHC durante ou no fim de um tratamento anterior com duração de pelo menos 12 semanas). A população de não respondedores compreendia 2 subgrupos: respondedores parciais anteriores (superior ou igual a 2 reduções \log_{10} no ARN-VHC na semana 12, mas não atingindo ARN-VHC indetetável no fim do tratamento com um peginterferão e ribavirina) e respondedores nulos anteriores (inferior a 2 reduções \log_{10} no ARN-VHC na semana 12 de um tratamento anterior com peginterferão e ribavirina).

Os doentes foram aleatorizados num rácio 2:2:1 para um dos três grupos de tratamento: início simultâneo (T12/PR48): INCIVO desde o dia 1 até à semana 12; início retardado (T12(DS)/PR48): INCIVO desde a semana 5 até à semana 16; Pbo/PR48: placebo até à semana 16. Todos os esquemas duraram 48 semanas com um tratamento de peginterferão alfa-2a e ribavirina.

Os 662 doentes incluídos tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 21 a 70); 70% dos doentes eram homens; 26% tinham um índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²; 5% eram de raça Negra; 11% eram Hispânicos ou Latinos; 89% tinham níveis iniciais de ARN-VHC > 800.000 UI/ml; 22% tinham fibrose em ponte; 26% tinham cirrose; 54% tinham genótipo 1a do VHC; e 46% tinham genótipo 1b do VHC.

As taxas de RVS para o grupo T12(DS)/PR foram de 88% (124/141) para os recidivantes anteriores, 56% (27/48) para os respondedores parciais e 33% (25/75) para os que tiveram resposta nula. A Tabela 11 mostra as taxas de resposta para os grupos de início simultâneo recomendado (T12/PR48) e Pbo/PR48.

Resultado do tratamento	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
RVS		
Recidivantes anteriores ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Resposta parcial anterior ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Resposta nula anterior ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
ARN-VHC < 25 UI/ml no fim do tratamento		

Recidivantes anteriores	87% (126/145)	63% (43/68)
Resposta parcial anterior	73% (36/49)	15% (4/27)
Resposta nula anterior	39% (28/72)	11% (4/37)
Recidiva		
Recidivantes anteriores	3% (4/126)	63% (27/43)
Resposta parcial anterior	17% (6/36)	0% (0/4)
Resposta nula anterior	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas seguido de placebo durante 4 semanas, em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas;

Pbo/PR48: placebo durante 16 semanas em combinação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas

^a $P < 0,001$, T12/PR comparado com Pbo/PR48. A diferença nas taxas de RVS (intervalo de confiança 95%) entre os grupos T12/PR e Pbo/PR foi de 63 (51, 74) para recidivas anteriores, 46 (27, 66) para resposta parcial anterior e 26 (13, 39) para resposta nula anterior.

^b Intervalo de Confiança 95%

Em todas as populações no estudo (recidivantes anteriores, resposta parcial prévia e resposta anterior nula), as taxas de RVS foram superiores no grupo T12/PR, em relação ao grupo Pbo/PR48, nos subgrupos sexo, raça, etnia, índice de massa corporal, subtipo do genótipo do VHC, níveis iniciais do ARN-VHC e extensão da fibrose hepática. A Tabela 12 apresenta as taxas de RVS por extensão de fibrose hepática.

Tabela 12: Taxas de RVS por extensão de fibrose hepática inicial: Estudo C216		
Extensão da fibrose hepática	T12/PR	Pbo/PR48
Recidivantes anteriores		
Sem fibrose, fibrose mínima ou fibrose portal	84% (68/81)	32% (12/38)
Fibrose em ponte	86% (5/36)	13% (2/15)
Cirrose	82% (23/28)	7% (1/15)
Resposta parcial anterior		
Sem fibrose, fibrose mínima ou fibrose portal	79% (19/24)	18% (3/17)
Fibrose em ponte	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirrose	33% (6/18)	20% (1/5)
Resposta nula anterior		
Sem fibrose, fibrose mínima ou fibrose portal	31% (9/29)	6% (1/18)
Fibrose em ponte	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirrose	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas seguido de placebo durante 4 semanas, em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas;

Pbo/PR48: placebo durante 16 semanas em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas

A Tabela 13 apresenta as taxas de RVS para a resposta na semana 4 ($< 1 \log_{10}$ ou $\geq 1 \log_{10}$ redução em ARN-VHC) para respondedores parciais anteriores e para respondedores nulos anteriores no grupo T12(DS)/PR48.

Tabela 13: Taxas de RVS na resposta da semana 4 ($< 1 \log_{10}$ ou $\geq 1 \log_{10}$ redução) no grupo T12(DS)/PR48: Estudo C216		
Resposta do Tratamento anterior	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	$< 1 \log_{10}$ redução em ARN-VHC na semana 4	$\geq 1 \log_{10}$ redução em ARN-VHC na semana 4
Resposta parcial anterior	56% (10/18)	63% (17/27)
Resposta nula anterior	15% (6/41)	54% (15/28)

^a inclui apenas dados de doentes que tinham ARN-VHC disponível na semana 4

Estudo 106 e Estudo 107

O Estudo 106 foi um estudo de Fase II aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu doentes que falharam o tratamento anterior com peginterferão alfa-2a e ribavirina ou peginterferão alfa-2b e ribavirina. Entre os recidivantes no grupo de tratamento T12/PR24 com ARN-

VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 de tratamento, a taxa de RVS foi de 89% (25/28) e a taxa de recidiva foi de 7%.

O Estudo 107 foi um estudo aberto, de revisão para doentes tratados no grupo de controlo (placebo, peginterferão alfa-2a e ribavirina) de um estudo de Fase II de telaprevir e que não atingiram a RVS no Estudo de Fase II. De entre os recidivantes no grupo de tratamento T12/PR24 com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12 de tratamento, a taxa de RVS foi de 100% (24/24).

Utilização de peginterferão alfa 2a ou 2b

Foram estudados dois tipos de peginterferão alfa (2a e 2b) no estudo C208 aleatorizado de Fase II aberto e aleatorizado em doentes *naïve* ao tratamento.

Todos os doentes receberam 12 semanas de INCIVO em associação com a terapêutica padrão de peginterferão alfa/ribavirina. Os doentes foram aleatorizados em 1 dos 4 grupos de tratamento:

- INCIVO 750 mg a cada 8 horas com peginterferão alfa-2a 180 µg/semana e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg/dia
- INCIVO 750 mg a cada 8 horas com peginterferão alfa-2b 1,5 µg/Kg/semana e ribavirina 800 ou 1.200 mg/dia
- INCIVO 1.125 mg a cada 12 horas com peginterferão alfa-2a 180 µg/semana e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg/dia
- INCIVO 1.125 mg a cada 12 horas com peginterferão alfa-2b 1,5 µg/Kg/semana e ribavirina 800 ou 1.200 mg/dia

Peginterferão alfa-2a/peginterferão alfa-2b e ribavirina foram utilizados de acordo com os seus Resumos das Características do Medicamento.

Na Semana 12, o tratamento com INCIVO foi concluído e os doentes continuaram apenas na terapêutica padrão. 73,8% (59/80) dos doentes do grupo de peginterferão alfa-2a preencheram os critérios (ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) na semana 4 até à semana 20) para o tratamento de duração encurtada de 24 semanas com peginterferão ribavirina versus 61,7% (50/81) de doentes no grupo com peginterferão alfa-2b.

	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
Resultado do tratamento		
RVS ^a	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Reativação viral	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Recidiva	8,1 (6/74)	4,2 (3/71) ^b

T12/P(2a)R48: INCIVO durante 12 semanas em combinação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas

T12/P(2b)R48: INCIVO durante 12 semanas em combinação com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas

^a O intervalo de confiança a 95% para a diferença foi (-10,8, 12,1)

^b O denominador tem o número de doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) no final do tratamento

Dados de eficácia de longa duração

Estudo 112 (EXTEND)

Um estudo de acompanhamento de 3 anos em doentes que atingiram uma RVS com um esquema baseado em INCIVO demonstrou que > 99% (122/123) dos doentes mantiveram o seu estado de RVS durante o período de seguimento disponível (duração mediana de 22 meses).

Eficácia em adultos coinfectados por VHC/VIH-1

Estudo 110

O Estudo 110 foi um estudo de fase II aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, realizado em doentes com coinfeção crónica VIH/VHC do genótipo 1, sem tratamento prévio para a hepatite C. Os doentes não estavam a fazer terapêutica antirretrovírica (contagem CD4 ≥ 500 células/mm³), ou apresentavam VIH controlado e estável (ARN-VIH < 50 cópias/ml, contagem de CD4 ≥ 300 células/mm³) em tratamento com efavirenz ou atazanavir/ritonavir em combinação com tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina ou lamivudina. Os doentes foram aleatorizados para

12 semanas de INCIVO (750 mg, cada 8 horas, se tomado em combinação com atazanavir/ritonavir, tenofovir disoproxil fumarato, e emtricitabina ou lamivudina OU 1.125 mg, cada 8 horas, se tomado em combinação com efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina) ou placebo. Todos os doentes receberam peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas. Cinquenta e cinco dos 60 doentes receberam ribavirina numa dose fixa de 800 mg/dia e os restantes 5 doentes receberam uma dose de ribavirina baseada no peso corporal. No período basal, 3 (8%) doentes tinham fibrose em ponte e 2 (5%) doentes tinham cirrose no braço T12/PR48. No braço Pbo/PR, 2 (9%) dos doentes tinham no período basal fibrose em ponte e nenhum doente tinha cirrose. A tabela 15 mostra as taxas de resposta para os braços T12/PR48 e Pbo/PR48. A taxa de resposta no braço Pbo/PR foi superior ao observado noutros estudos clínicos de biterapia com peginterferão (taxas históricas de RVS < 36%).

Resultado do tratamento	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Taxa global de RVS12 ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Doentes num regime baseado em efavirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Doentes num regime baseado em atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Doentes sem terapêutica antirretrovírica	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas; Pbo/PR: placebo durante 12 semanas com peginterferão alfa-2a e ribavirina durante 48 semanas

^a ARN-VHC < 25 UI/ml na janela de acompanhamento às 12 semanas

Estudo HPC3008

O Estudo HPC3008 foi um estudo aberto de fase 3b realizado em doentes com coinfeção crónica VIH-1/VHC do genótipo 1, sem tratamento prévio para a hepatite C ou que não atingiram RVS com tratamento prévio com peginterferão alfa (2a ou 2b) e ribavirina (incluindo recidivantes anteriores, respondedores parciais e respondedores nulos anteriores). Foi exigido que os doentes tivessem RNA VIH-1 < 50 cópias/ml e contagem CD4 > 300 células/mm³ na triagem. Os doentes receberam INCIVO a uma dose de 750 mg cada 8 horas, exceto os doentes a fazer um regime baseado em efavirenz que receberam uma dose 1.125 mg de INCIVO a cada 8 horas. Os doentes sem tratamento prévio ou recidivantes anteriores que não eram cirróticos e atingiram resposta virológica rápida extensa (eRVR) receberam 12 semanas de tratamento com INCIVO mais peginterferão alfa-2a e ribavirina seguido de 12 semanas de tratamento com peginterferão e ribavirina (24 semanas de duração total de tratamento). Os doentes sem tratamento prévio e os recidivantes anteriores que não atingiram eRVR, respondedores parciais anteriores, respondedores nulos anteriores, e todos os doentes cirróticos receberam 12 semanas de tratamento com INCIVO mais peginterferão alfa-2a e ribavirina seguido de 36 semanas de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina (48 semanas de duração total de tratamento). Todos os doentes receberam ribavirina numa dose fixa de 800 mg/dia. Os regimes de terapêutica antirretroviral incluíam efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirina, ou darunavir/ritonavir em combinação com tenofovir ou abacavir e lamivudina ou emtricitabina.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia antiviral de INCIVO, peginterferão alfa-2a, e ribavirina em doentes coinfectados por VHC/VIH-1 medida através da RVS12.

Os 162 doentes envolvidos tinham uma idade mediana de 46 anos (intervalo: 20 a 67 anos); 78,4% dos doentes eram homens; 6,8% tinham um índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²; 4,3% eram de raça negra; 1,9% eram asiáticos; 87,0% tinham níveis de ARN VHC ≥ 800.000 UI/ml; 17,3% tinham fibrose em ponte; 13,0% tinham cirrose; 65,6% tinham VHC genótipo 1a; 33,8% tinham VHC genótipo 1b; 39,5% (n = 64) não tinham tratamento prévio para o VHC; 17,9% (n = 29) eram recidivantes anteriores; 11,1% (n = 18) eram respondedores parciais anteriores; 31,5% (n = 51) eram respondedores nulos anteriores. A mediana (intervalo) de contagem de células CD4 a nível basal foi 651 (277 a 1.551 células/mm³).

A Tabela 16 apresenta as taxas de resposta em doentes sem tratamento prévio e em doentes com experiência prévia, por subgrupo (doentes sem tratamento prévio, recidivantes anteriores e não respondedores anteriores).

Table 16: Resultados do tratamento em doentes adultos infetados pelo VHC genótipo 1 e coinfetados pelo VIH-1 no Estudo HPC3008			
		Doentes com experiência terapêutica prévia por subgrupos	
Resultados do tratamento	Doentes sem tratamento prévio N = 64 % (n/N)	Recidivantes anteriores N = 29 % (n/N)	Não respondedores anteriores^a N = 69 % (n/N)
RVS12	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
RVS em doentes com ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	87,7% (26/29)
RVS em doentes que não tiveram ARN-VHC indetetável (alvo não detetado) nas semanas 4 e 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
Taxas RVS em doentes com ou sem cirrose			
Doentes sem cirrose	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Doentes com cirrose	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
Resultados em doentes sem RVS12			
Falência virológica durante o tratamento ^b	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Recidiva ^c	8,9% (1/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Outros ^d	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

^a Não respondedores anteriores inclui respondedores parciais anteriores e respondedores nulos anteriores.

^b A falência virológica durante o tratamento foi definida como o cumprimento da regra de paragem virológica e/ou apresentação de reativação viral.

^c A recidiva foi definida como tendo ARN VHC ≥ 25 UI/ml durante o período de seguimento após ter tido previamente HCV RNA < 25 UI/ml no final planeado do tratamento e não atingindo RVS12.

^d Outros inclui doentes com ARN-VHC detetável no final planeado do tratamento e que não apresentaram reativação viral, e doentes com falta de avaliação RVS durante o período planeado de seguimento.

Receptores de transplante hepático

O Estudo HPC3006 foi um estudo aberto de Fase IIIb em doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC, sem tratamento prévio e com experiência prévia, que foram pela primeira vez receptores de transplante hepático e estavam num regime estável com os imunossuppressores tacrolímus e ciclosporina A.

Nenhum doente apresentava cirrose no fígado enxertado. Os doentes receberam uma dose de 750 mg de INCIVO a cada 8 horas. Todos os doentes iniciaram com uma dose de 600 mg/dia de ribavirina e 180 µg/semana de peginterferão alfa-2a. Todos os doentes receberam 12 semanas de tratamento com INCIVO e peginterferão alfa-2a e ribavirina seguido de 36 semanas de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina (48 semanas de duração total de tratamento).

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia antivírica de INCIVO, peginterferão alfa-2a, e ribavirina em receptores de transplante de fígado infetados pelo VHC tendo como medida a RVS12.

Os 74 doentes envolvidos tinham uma idade mediana de 56 anos (intervalo: 43 a 68 anos); 91,9% dos doentes eram homens; 24,3% tinham um índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²; 1,4% eram de raça

negra; 95,9% tinham níveis basais de ARN-HCV ≥ 800.000 UI/ml; 10,8% tinham fibrose em ponte; nenhum tinha cirrose; 38,9% tinham genótipo 1a do VHC; 58,3% tinham genótipo 1b do VHC; 2,8% tinham genótipo 1d do VHC; 21,6% tinham IL28B genótipo CC; 54,1% tinham IL28B genótipo CT; 24,3% tinham IL28B genótipo TT; 28,4% (n = 21) eram doentes sem tratamento prévio para o VHC; 71,6% (n = 53) eram previamente tratados [14,9% (n = 11) eram recidivantes anteriores; 40,5% (n = 30) eram não respondedores anteriores; 16,2% (n = 12) não classificados]; tempo mediano desde a transplantação hepática foi de 2,5 anos (intervalo: 0,6 to 9,5 anos); 67,6% (n = 50) receberam tacrolímus; 32,4% (n = 24) receberam ciclosporina A.

A Tabela 17 apresenta as taxas de resposta global em doentes sem tratamento prévio e com experiência prévia infetados pelo genótipo 1 do VHC recetores de transplante de fígado e por subgrupos (doentes a receber tacrolímus ou ciclosporina A).

Resultados do tratamento	Doentes a receber tacrolímus N = 50 % (n/N)	Doentes a receber ciclosporina A N = 24 % (n/N)	Todos os doentes N = 74 % (n/N)
RVS12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Resultados em doentes sem RVS12			
Todos os doentes			
Falência virológica durante o tratamento ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Recidiva ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Outros ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a A falência virológica durante o tratamento foi definida como o cumprimento da regra de paragem virológica e/ou apresentação de reativação viral. Note-se que as regras de paragem virológica tidas em conta nesta análise dos resultados do tratamento são regras de paragem efetivas, i.e., derivam de dados de disposição e exposição, em oposição às regras de paragem matemáticas, i.e., derivam de dados relativos a ARN-VHC.

^b A recidiva foi definida como tendo ARN VHC ≥ 25 UI/ml no plasma durante o período de seguimento após ter tido previamente HCV RNA < 25 UI/ml no final planeado do tratamento e não atingindo RVS12. O denominador é o número de doentes com ARN-VHC < 25 UI/ml no final planeado do tratamento ou a falta de avaliação de ARN-VHC no final planeado do tratamento e ARN-VHC < 25 UI/ml durante o período de seguimento após o final planeado do estudo.

^c Outros inclui doentes com ARN-VHC detectável no final planeado do tratamento e que não atingiram a definição de falência virológica durante o tratamento, e doentes com falta de avaliação ARN-VHC durante o período planeado de seguimento.

Estudos Clínicos de Avaliação do Intervalo QT

Em dois estudos em dupla ocultação, aleatorizados, com controlo ativo e por placebo, realizados para avaliar o efeito no intervalo QT, a monoterapia com telaprevir numa dose de 750 mg a cada 8 horas não foi associada a um efeito clinicamente relevante no intervalo QTcF. Num desses estudos, um esquema de telaprevir 1.875 mg a cada 8 horas foi avaliado e o aumento médio máximo ajustado por placebo no QTcF foi de 8,0 msec (90% IC: 5,1-10,9). As concentrações plasmáticas com a dose de telaprevir 1.875 mg a cada 8 horas utilizadas neste ensaio foram comparáveis às observadas em estudos de doentes infetados por VHC que receberam telaprevir 750 mg a cada 8 horas em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina.

População Pediátrica

Não foram realizados estudos clínicos em crianças.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigatoriedade de apresentação dos resultados dos estudos com INCIVO num ou mais sub-grupos da população pediátrica com hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação da utilização em pediatria).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de telaprevir foram avaliadas em voluntários adultos saudáveis e em doentes com infecção por VHC crônica. Telaprevir pode ser administrado por via oral com alimentos sob a forma de comprimidos de 375 mg, 1.125 mg duas vezes ao dia (b.i.d.) durante 12 semanas, em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Alternativamente, telaprevir pode ser administrado por via oral sob a forma de comprimidos de 375 mg, 750 mg a cada 8 horas (q8h) durante 12 semanas, em associação com peginterferão alfa e ribavirina. A exposição a telaprevir é superior durante a administração concomitante de peginterferão alfa e ribavirina do que após a administração de telaprevir em monoterapia.

A exposição a telaprevir é comparável durante a administração concomitante com peginterferão alfa-2a e ribavirina ou peginterferão alfa-2b e ribavirina.

Absorção

Telaprevir é disponível por via oral, com uma maior absorção no intestino delgado, sem evidências de absorção no cólon. As concentrações plasmáticas máximas após uma única dose de telaprevir são normalmente atingidas após 4-5 horas. Estudos *in vitro* realizados com células Caco-2 humanas indicam que telaprevir é um substrato da glicoproteína P (gp-P).

A exposição ao telaprevir foi semelhante independentemente da dose diária total de 2.250 mg ser administrada na forma de 750 mg a cada 8 horas (q8h) ou 1.125 mg duas vezes ao dia (b.i.d.). Baseado no modelo farmacocinético populacional da exposição ao telaprevir no estado estacionário, as Razões das Médias Geométricas dos Mínimos Quadrados (90% IC) de 1.125 mg, duas vezes ao dia (b.i.d.) versus 750 mg a cada 8 horas (q8h) foram de 1,08 (1,02; 1,13) para $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827;0,930) para $C_{min,ss}$, e 1,18 (1,12;1,24) para $C_{max,ss}$.

A exposição ao telaprevir aumentou em 20% quando tomado após uma refeição muito calórica (56 g gordura, 928 kcal), em comparação à toma após uma refeição calórica normal (21 g de gordura, 533 kcal). Quando comparada à administração após uma refeição calórica normal, a exposição (AUC) diminuiu em 73% quando telaprevir foi tomado com o estômago vazio, em 26% após uma refeição com muitas proteínas e poucas calorias (9 g de gordura, 260 kcal) e em 39% após uma refeição com poucas calorias e pouca gordura (3,6 g de gordura, 249 kcal). Assim, telaprevir deve ser tomado com alimentos.

Distribuição

Telaprevir liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 59% a 76%. Telaprevir liga-se principalmente à glicoproteína alfa-1-ácido e a albumina.

Após administração oral, o volume de distribuição aparente (V_d) típico foi estimado em 252 l, com uma variabilidade inter-individual de 72,2%.

Biotransformação

Telaprevir é extensamente metabolizado no fígado, envolvendo hidrólise, oxidação e redução. Foram detectados múltiplos metabolitos nas fezes, plasma e urina. Após administração oral repetida, o R-diastereómero de telaprevir (30 vezes menos ativo), ácido pirazinóico e um metabolito submetido a redução na ligação α -cetoamida de telaprevir (não ativo) foram os metabolitos predominantes de telaprevir.

O CYP3A4 é parcialmente responsável pelo metabolismo de telaprevir. Outras enzimas também estão envolvidas no metabolismo, tais como aldo-ceto reductases e outras enzimas proteolíticas. Estudos que usavam microsomas CYP humanas recombinantes demonstraram que telaprevir foi um inibidor do CYP3A4 e foi observada em microsomas hepáticos humanos uma inibição dependente da concentração e tempo do CYP3A4 pelo telaprevir. Não foi observada inibição relevante *in vitro* das isozimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 pelo telaprevir. Não foi observada indução relevante *in vitro* das isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, e

CYP3A pelo telaprevir. Baseado nos resultados dos estudos de interação (ex. escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), não pode ser excluída a indução de enzimas metabólicas pelo telaprevir.

Estudos *in vitro* demonstraram que telaprevir não é um inibidor do UGT1A9 ou UGT2B7. Estudos *in vitro* com UGT1A3 recombinante sugerem que telaprevir pode inibir esta enzima. A relevância clínica deste estudo *in vitro* é incerta, uma vez que a administração de telaprevir com uma dose única de buprenorfina, um substrato parcial do UGT1A3, em adultos saudáveis não resultou no aumento da exposição de buprenorfina. Não foi observada inibição relevante *in vitro* da álcool desidrogenase pelo telaprevir. Contudo, não foram testadas concentrações suficientemente elevadas para excluir a inibição intestinal.

Foi observado *in vitro*, em hepatócitos humanos, a supressão pelo telaprevir e VRT-127394 das enzimas do CYP reguladas via CAR, PXR e recetores nucleares Ah. Os estudos clínicos de interação fármaco-fármaco com os substratos de CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 e UGT1A1, UGT2B7 e UGT1A3 indicam que não existe um impacto clinicamente relevante na supressão observada *in vitro*. Para outras enzimas e transportadores (por ex., CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATPs) regulados pelos mesmos recetores nucleares, o potencial impacto clínico é desconhecido.

Transportadores

Estudos *in vitro* demonstraram que telaprevir é um inibidor da OATP1B e OATP2Z1.

Não foi observado *in vitro* inibição relevante do transportador de catiões orgânicos (OCT) OCT2 pelo telaprevir.

O telaprevir é um fraco inibidor *in vitro* dos transportadores de estrutura de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e MATE2-K com um IC₅₀ de 28,3 μM e 32,5 μM, respetivamente. São atualmente desconhecidas as implicações clínicas destes dados.

Eliminação

Após a administração de uma dose única oral de 750 mg de ¹⁴C-telaprevir em doentes saudáveis, foi recuperada nas fezes, urina e no ar expirado 90% da radioatividade total no período de 96 horas após a toma da dose. A recuperação mediana da dose radioativa administrada foi de aproximadamente 82% nas fezes, 9% no ar expirado e 1% na urina. A contribuição de ¹⁴C – telaprevir e VRT-127394 inalterados para a radioatividade total recuperada nas fezes foi de 31,8% e 18,7%, respetivamente.

Após a administração oral, a depuração total aparente (V_d) foi estimada em 32,4 l/h, com uma variabilidade interindividual de 27,2%. A semi-vida média de eliminação após a administração oral de uma dose única de telaprevir 750 mg variou normalmente entre 4,0 e 4,7 horas. No estado estacionário, a semi-vida efetiva é cerca de 9-11 horas.

Linearidade/não linearidade

A exposição (AUC) ao telaprevir aumentou ligeiramente mais do que proporcionalmente à dose após uma administração de dose única de 375 até 1.875 mg com alimentos, possivelmente devido à saturação das vias metabólicas ou transportadores de efluxo.

Um aumento na dose de 750 mg a cada 8 horas para 1.875 mg a cada 8 horas num estudo de dose múltipla resultou num aumento inferior ao proporcional (i.e., cerca de 40%) na exposição ao telaprevir.

Grupos especiais

População pediátrica

Os dados da população pediátrica não estão atualmente disponíveis.

Compromisso renal

A farmacocinética de telaprevir foi avaliada após a administração de uma dose única de 750 mg a indivíduos VHC-negativos com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min). A C_{max} e AUC médias

de telaprevir foram 10% e 21% superiores, respetivamente, em comparação a indivíduos saudáveis (ver secção 4.2).

Afeção hepática

Telaprevir é metabolizado principalmente no fígado. A exposição a telaprevir no estado estacionário foi 15% inferior em indivíduos com Afeção hepática ligeira (Child-Pugh Classe A, pontuação 5-6), em comparação a indivíduos saudáveis. A exposição ao telaprevir no estado estacionário foi 46% inferior em indivíduos com Afeção hepática moderada (Child-Pugh Classe B, pontuação 7-9), em comparação a indivíduos saudáveis. O efeito sobre as concentrações de telaprevir livre é desconhecido (ver secções 4.2 e 4.4).

Género

O efeito do género do indivíduo na farmacocinética de telaprevir foi avaliado através dos dados farmacocinéticos da população dos estudos de Fase II e III de INCIVO. Nenhum efeito relevante do género foi identificado.

Raça

A análise farmacocinética da população de INCIVO em indivíduos infetados com VHC indicou que a exposição ao telaprevir foi semelhante em Negros/Afro-Americanos e Caucasianos.

Idosos

Os dados farmacocinéticos da utilização de INCIVO nos doentes infetados por VHC com idade ≥ 65 anos são limitados e não existem dados em indivíduos com idade > 70 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em ratos e cães, o telaprevir foi associado a uma redução reversível dos parâmetros de glóbulos vermelhos, acompanhados de uma resposta regenerativa. Na maioria dos estudos, tanto nos ratos como nos cães, foram observados aumentos das AST/ALT, dos quais o aumento da ALT, nos ratos, não foi normalizado após a recuperação. As observações histopatológicas no fígado foram semelhantes em estudos no ratos e no cão, dos quais nem todos foram resolvidos após a recuperação. Em ratos (mas não no cão), telaprevir provocou alterações regenerativas reversíveis em testes e não afetou a fertilidade. Em geral, os níveis de exposição relativamente aos valores humanos foram baixos em estudos de farmacologia e toxicologia animal.

Carcinogénese e mutagénese

Telaprevir não foi testado relativamente ao seu potencial carcinogénico. Nem telaprevir nem o seu metabolito principal provocaram lesões no ADN quando examinado na bateria normal de testes de mutagénese, na presença e ausência de ativação metabólica.

Compromisso da fertilidade

Telaprevir não teve efeitos na fertilidade ou fecundidade avaliada em ratos.

Desenvolvimento embriofetal

Telaprevir atravessa, facilmente, a placenta tanto no rato como no ratinho, resultando numa exposição fetal materna de 19-50%. Telaprevir não teve qualquer potencial teratogénico no rato e no ratinho. Em estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial nos ratos, foi observado um aumento de fetos não viáveis. A dosagem em animais não resultou em nenhuma margem de exposição quando comparado com a exposição em seres humanos.

Excreção no leite

Quando administrado a ratas lactantes, os níveis de telaprevir e do seu principal metabolito foram superiores no leite comparativamente aos observados no plasma. Crias de ratas expostas ao telaprevir no útero apresentaram um peso corporal normal no nascimento. Contudo, quando alimentadas pelo leite de mães tratadas com telaprevir, o aumento de peso corporal dos filhos foi inferior ao normal

(provavelmente devido à aversão ao gosto). Após o desmame o aumento do peso corporal das crias voltou ao normal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

hipromelose, acetato succinato
hidrogenofosfato de cálcio (anidro)
celulose microcristalina
sílica coloidal anidra
laurilsulfato de sódio
croscarmelose sódica
estearil fumarato de sódio

Revestimento do comprimido

álcool polivinílico
macrogol
talco
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro, amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frasco de origem. Manter o recipiente bem fechado, de modo a proteger da humidade. Não remover o excicante.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com 42 comprimidos revestidos por película, com um selo de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças e um selo de indução. Adicionou-se excicante (uma ou duas saquetas).

INCIVO está disponível em embalagens de 1 frasco (um total de 42 comprimidos revestidos por película) ou 4 frascos (um total de 168 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/720/001 embalagem de 4 frascos
EU/1/11/720/002 embalagem de 1 frasco

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 1 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente sobre o formato e conteúdo do material educacional para os profissionais de saúde, antes do lançamento no Estado Membro.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que todos os médicos que possam prescrever ou utilizar INCIVO recebem o material educacional, contendo o seguinte:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Folheto Informativo
- O Folheto para o médico

O Folheto para o médico deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação de segurança dos estudos de Fase II e III relativos a exantema e reações adversas cutâneas graves
- Incidência de exantema e reações adversas cutâneas graves
- Classificação e tratamento de exantema e reações adversas cutâneas graves, particularmente em relação aos critérios de manutenção ou descontinuação de telaprevir e outros componentes do tratamento.
- Figuras de exantema de acordo com os diferentes graus.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem de 1 frasco)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INCIVO 375 mg comprimidos revestidos por película
telaprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 375 mg de telaprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

42 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir o comprimido inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o recipiente bem fechado, de modo a proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/720/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

incivo 375 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ROTULAGEM DO FRASCO (embalagem de 1 frasco)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INCIVO 375 mg comprimidos revestidos por película
telaprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 375 mg de telaprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

42 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir o comprimido inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o recipiente bem fechado, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/720/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem de 4 frascos)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INCIVO 375 mg comprimidos revestidos por película
telaprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 375 mg de telaprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

168 comprimidos revestidos por película (4 frascos com 42 comprimidos cada).
Os frascos não são distribuídos individualmente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir o comprimido inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o recipiente bem fechado, de modo a proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/720/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

incivo 375 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO (embalagem de 4 frascos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

INCIVO 375 mg comprimidos revestidos por película
telaprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 375 mg de telaprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

42 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir o comprimido inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o recipiente bem fechado, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/720/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

INCIVO 375 mg comprimidos revestidos por película telaprevir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é INCIVO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar INCIVO
3. Como tomar INCIVO
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar INCIVO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é INCIVO e para que é utilizado

INCIVO atua contra o vírus que causa a hepatite C e é utilizado para tratar infeções por hepatite C crónica em doentes adultos (18-65 anos de idade) em associação com peginterferão alfa e ribavirina. INCIVO contém uma substância chamada telaprevir e pertence a um grupo de medicamentos chamado “inibidores da protease NS3-4A”. O inibidor da protease NS3-4A reduz a quantidade do vírus da Hepatite C no seu corpo. INCIVO não deve ser tomado isoladamente e deve ser tomado em associação com peginterferão alfa e ribavirina para garantir que o seu tratamento resulta. INCIVO pode ser usado por doentes com infeção por hepatite C crónica que nunca foram tratados ou por doentes com infeção por hepatite C crónica que já foram previamente tratados com um regime contendo interferão.

2. O que precisa de saber antes de tomar INCIVO

Não tome INCIVO se tem alergia ao telaprevir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Uma vez que INCIVO tem de ser utilizado em associação com peginterferão alfa e a ribavirina, leia o Folheto Informativo do peginterferão alfa e da ribavirina para a lista das suas contraindicações (por exemplo, precauções na gravidez para homens e mulheres). Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre alguma contraindicação referida neste folheto.

Não utilize INCIVO em associação com qualquer um dos seguintes medicamentos uma vez que podem aumentar o risco de efeitos secundários graves e/ou alterar a forma como INCIVO ou os outros medicamentos funcionam.

Medicamento (nome da substância ATIVA)	Objetivo do medicamento:
alfuzosina	para o tratamento dos sintomas da hipertrofia da próstata (antagonistas do adrenoreceptor-alfa-1)

amiodarona, bepridil, quinidina, outros antiarrítmicos de Classe Ia ou III	para o tratamento de determinados problemas no coração, como batimento irregular do coração (antiarrítmicos)
astemizole, terfenadina	(anti-histamínicos) para o tratamento de sintomas de alergia
rifampicina	para o tratamento de algumas infeções, como tuberculose (antimicobacterianos)
dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	para o tratamento de enxaquecas e dores de cabeça (derivados da ergotamina)
cisaprida	para o tratamento de algumas perturbações do estômago (medicamentos para a motilidade gastrointestinal)
hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	produto natural para alívio da ansiedade
atorvastatina, lovastatina, sinvastatina	para diminuir os níveis de colesterol (inibidores da HMG-CoA reductase)
pimozida	para o tratamento de problemas psiquiátricos (neurolépticos)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil ou tadalafil não devem ser utilizados para o tratamento de um problema no coração e condições chamado hipertensão arterial pulmonar. Existem outras utilizações para sildenafil e tadalafil. Por favor, ver secção “Outros medicamentos e INCIVO”
quetiapina	para o tratamento da esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva maior
midazolam (tomado por via oral), triazolam (tomado por via oral)	para o ajudar a dormir ou a aliviar a ansiedade (sedativos/hipnóticos)
carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Para tratar convulsões epiléticas (anticonvulsivantes)

Se está a tomar algum destes medicamentos, fale com o seu médico sobre a mudança para outro medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar INCIVO.

INCIVO deve ser tomado em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Assim, é importante que leia também os folhetos informativos que são fornecidos com estes medicamentos. Caso tenha dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Certifique-se de que verifica os pontos seguintes e informa o médico que está a tratar a sua infeção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) se qualquer uma destas situações se aplicar a si.

- Erupção na pele
Os doentes que tomam INCIVO podem desenvolver erupção na pele. A erupção na pele pode ser acompanhada de comichão. A erupção na pele é normalmente ligeira ou moderada, mas também pode ser, ou tornar-se, grave e/ou colocar a vida em risco. **Deve contactar imediatamente o seu médico** se desenvolver uma erupção na pele ou se tiver uma erupção na pele que se agrave. INCIVO não deve ser reiniciado se tiver sido descontinuado pelo seu médico. **Deve ler cuidadosamente a informação sobre Erupção na pele na secção 4 Efeitos Adversos Possíveis.**
- Anemia (diminuição dos seus glóbulos vermelhos)
Informe o seu médico se sentir cansaço, fraqueza, falta de ar, sensação de desmaio e/ou sensação de batimento cardíaco acelerado. Estes podem ser sintomas de anemia.
- Problemas cardíacos
Informe o seu médico caso sofra de insuficiência cardíaca, batimento cardíaco irregular, batimento cardíaco lento, uma anomalia cardíaca detetada no seu eletrocardiograma (ECG)

conhecida por “síndrome do QT prolongado”, ou história familiar de uma doença chamada “síndrome do QT congénita”.

O seu médico pode solicitar maior vigilância durante o seu tratamento com INCIVO.

- **Problemas de fígado**
Informe o seu médico se já sofreu de outros problemas com o seu fígado, tal como insuficiência hepática. Os sinais podem ser o amarelecimento da pele ou dos olhos (icterícia), inchaço do estômago (ascite) ou das pernas devido a fluido e hemorragia (sangramento) de veias inchadas (varizes) na garganta (esófago). O seu médico pode avaliar a gravidade da sua doença no fígado antes de decidir se pode tomar INCIVO.
- **Infeções**
Caso sofra de infeção por hepatite B, informe o seu médico para que ele possa decidir se INCIVO é apropriado para si.
- **Transplante de órgãos**
Informe o seu médico se teve ou vai ter um transplante de fígado ou de outro órgão, uma vez que INCIVO pode não ser adequado para si nestas situações.

Análises sanguíneas

O seu médico irá fazer-lhe análises sanguíneas antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento:

- para verificar a quantidade de vírus presente no seu sangue e para determinar se tem o tipo de vírus (genótipo 1) que pode ser tratado com INCIVO. Podem ser tomadas decisões relacionadas com o seu tratamento baseadas nos resultados destas análises. O seu médico irá vigiar a sua resposta inicial ao tratamento e a quantidade de vírus presente no seu sangue. Se o seu tratamento não estiver a resultar, o seu médico pode interromper os seus medicamentos. Se o seu médico interromper INCIVO, este não deve ser reiniciado.
- para verificar se tem anemia (diminuição dos seus glóbulos vermelhos).
- para verificar alterações em alguns valores das suas células sanguíneas ou elementos químicos. Estes podem ser vistos nos resultados das análises sanguíneas. O seu médico pode explicar-lhe. São exemplos disso: níveis de contagem sanguínea, níveis da tiroide (uma glândula no seu pescoço que controla o seu metabolismo), análises ao fígado e aos rins.

INCIVO foi utilizado apenas num número limitado de doentes com 65 anos ou mais. Se pertencer a esta faixa etária, por favor, discuta a utilização de INCIVO com o seu médico.

Crianças e adolescentes

INCIVO não se destina a utilização em crianças ou adolescentes, porque não foi suficientemente estudado em doentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e INCIVO

INCIVO pode afetar outros medicamentos ou outros medicamentos podem afetar INCIVO. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Medicamento (nome da substância ativa)	Objetivo do medicamento:
flecainida, propafenona	para o tratamento de doenças do coração, como batimento cardíaco anormal (antiarrítmicos)
alfentanilo, fentanilo	para o tratamento da dor (analgésicos) ou usados durante a cirurgia para induzir o sono
digoxina, lidocaína intravenosa	para o tratamento de doenças do coração, como batimento cardíaco anormal (antiarrítmicos)

claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina	para o tratamento de infeções bacterianas (antibacterianos)
varfarina, dabigatran	para a prevenção de coágulos no sangue (anticoagulantes)
escitalopram, trazodona	para o tratamento de perturbações de humor (antidepressivos)
metformina	Para o tratamento da diabetes (antidiabéticos)
domperidona	para o tratamento de vômitos e náuseas (antieméticos)
itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol	para o tratamento de infeções fúngicas (antifúngicos)
colchicina	para o tratamento da artrite inflamatória (medicamentos antigota)
rifabutina	para o tratamento de infeções (antimicobacterianos)
alprazolam, midazolam por injeção	para o ajudar a dormir e/ou a aliviar a ansiedade (benzodiazepinas)
zolpidem	para o ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade (sedativos não benzodiazepinas)
amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil	para a diminuição da tensão arterial (bloqueadores do canal de cálcio)
maraviroc	para o tratamento de infeções pelo VIH (antagonista CCR5)
budesonida, fluticasona inalada/nasal, dexametasona, se tomada por via oral ou injeção	para o tratamento de asma ou doenças inflamatórias e autoimunes (corticosteróides)
bosentano	para o tratamento de uma perturbação cardíaca e pulmonar denominada hipertensão arterial pulmonar (antagonista do recetor do endotélio)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	para o tratamento de infeções por VIH (inibidores da protease do VIH)
abacavir, efavirenze, tenofovir disoproxil fumarato, zidovudina	para o tratamento de infeções por VIH (inibidores da transcriptase reversa)
fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para diminuir os níveis de colesterol (inibidores da HMG-CoA reductase)
todos os tipos de contraceptivos hormonais (“pílula”)	contracetivos hormonais
medicamentos baseados em estrogénios	terapêutica hormonal de substituição
ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	para baixar o seu sistema imunitário (imunossupressores), medicamentos usados em algumas doenças reumáticas ou para evitar problemas com transplante de órgãos
salmeterol	para melhorar a respiração (agonistas beta inalados)
repaglinida	para o tratamento da diabetes tipo II (medicamento para diminuir a glicose no sangue)
metadona	para o tratamento da dependência de opiáceos (narcóticos)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	para o tratamento da disfunção erétil ou uma perturbação cardíaca e pulmonar denominada hipertensão arterial pulmonar (inibidores da PDE-5)

INCIVO com alimentos e bebidas

INCIVO deve ser tomado sempre com alimentos. Os alimentos são importantes para obter os níveis certos de medicamento no seu sangue.

Gravidez e aleitamento

Se estiver **grávida**, não deve tomar INCIVO. INCIVO deve ser utilizado em combinação com peginterferão alfa e ribavirina. A ribavirina pode causar lesões à criança que irá nascer. Assim, é essencial que tome todas as precauções para não engravidar durante esta terapêutica.

Se engravidar ou se a sua parceira engravidar durante o tratamento com INCIVO ou nos meses seguintes, deve contactar o seu médico imediatamente (ver secção abaixo “Precauções para homens e mulheres em caso de gravidez”).

Se estiver **a amamentar**, deve interromper a amamentação antes de começar a tomar INCIVO. Desconhece-se se telaprevir, a substância ativa de INCIVO, é encontrada no leite materno humano.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Precauções para homens e mulheres em caso de gravidez

Uma vez que INCIVO deve ser utilizado em associação com ribavirina, e a ribavirina pode provocar lesões graves na criança que irá nascer, os doentes, homens e mulheres, devem tomar **precauções especiais**, de modo a prevenir a gravidez. Qualquer método de controlo da natalidade pode falhar. Assim, você e a/o sua/seu parceira/o devem usar pelo menos dois métodos eficazes de controlo da natalidade **durante e após esta terapêutica**. Após o final do tratamento com INCIVO, consulte o Folheto Informativo da ribavirina relativamente aos requisitos para a contraceção contínua.

Mulheres em idade fértil (com possibilidade de engravidar) e os seus parceiros

Um contraceptivo hormonal (“a pílula”) pode não ser fiável durante o tratamento com INCIVO. Assim, você e o seu parceiro devem utilizar outros dois métodos de controlo da natalidade durante o tempo em que estiver a tomar INCIVO e durante 2 meses após terminar o medicamento.

Deve ler o Folheto Informativo do peginterferão alfa e da ribavirina para informação adicional.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes podem sentir-se cansados ou sentir problemas de visão durante o tratamento com INCIVO. Não conduza ou utilize máquinas se se sentir fraco ou tiver problemas com a sua visão durante o tratamento com INCIVO. Consulte também os folhetos informativos do peginterferão alfa e da ribavirina.

INCIVO contém sódio

Este medicamento contém 23 mg de sódio por comprimido, o que deve ser tido em consideração em doentes sob dieta controlada de sódio. Informe o seu médico se tiver que ter cuidado com a ingestão de sal ou se tiver que seguir uma dieta baixa em sódio.

3. Como tomar INCIVO

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Instruções para um uso adequado

O seu médico decidirá o regime de dosagem mais apropriado para si.

O regime de dosagem recomendado é:

- **3 comprimidos de INCIVO duas vezes ao dia (de manhã e à noite) com alimentos.** A dose total é de 6 comprimidos por dia.
- ou**
- **2 comprimidos de INCIVO a cada 8 horas com alimentos.** A dose total é de 6 comprimidos por dia.

Se tem infeção pelo vírus da hepatite C e também infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, e está a tomar efavirenz, a dose recomendada é de **3 comprimidos** de INCIVO a cada **8 horas com alimentos**.

Deve sempre tomar INCIVO com alimentos pois isto é importante para obter os níveis corretos de medicamento no seu organismo. Não deve diminuir a dose de INCIVO. Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, parta ou dissolva os comprimidos antes de os engolir. Caso tenha problemas em engolir o comprimido inteiro, informe o seu prestador de cuidados de saúde.

Uma vez que o tratamento com INCIVO precisa sempre de ser utilizado em conjunto com peginterferão alfa e ribavirina, por favor, leia os folhetos informativos para mais informações sobre as dosagens destes medicamentos. Se necessitar de ajuda, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Tome INCIVO com peginterferão alfa e ribavirina durante 12 semanas. A duração total do tratamento com peginterferão alfa e ribavirina varia entre 24 a 48 semanas, dependendo da resposta ao tratamento e se tiver sido tratado anteriormente. O seu médico irá medir os níveis de vírus no seu sangue na semana 4 e 12 para determinar a duração do seu tratamento. A duração total de tratamento recomendada para doentes que receberam transplante de fígado é de 48 semanas. Confirme com o seu médico e siga a duração de tratamento recomendada.

Se o seu médico interromper INCIVO devido aos efeitos secundários ou ao facto do seu tratamento não estar a resultar, INCIVO não deverá ser iniciado novamente.

Remover a tampa resistente à abertura por crianças



O frasco de plástico tem uma tampa resistente à abertura por crianças e deve ser aberto do seguinte modo:

- Empurre a tampa para baixo enquanto a roda no sentido inverso aos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa de maneira segura.

Se tomar mais INCIVO do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico para pedir aconselhamento.

No caso de usar/tomar mais do que deveria, pode sentir náuseas, dores de cabeça, diarreia, diminuição de apetite, alteração do paladar e vômitos.

Caso se tenha esquecido de tomar INCIVO

Caso esteja a tomar INCIVO duas vezes ao dia (de manhã e à noite)

Caso se lembre da dose esquecida no **período de 6 horas**, deve tomar imediatamente os três comprimidos. Tome sempre os comprimidos com alimentos. Caso se lembre da dose esquecida mais de **6 horas depois**, não tome essa dose e continue o tratamento normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso esteja a tomar INCIVO a cada 8 horas

Caso se lembre da dose esquecida no **período de 4 horas**, deve tomar imediatamente dois comprimidos. Tome sempre os comprimidos com alimentos. Caso se lembre da dose esquecida mais de **4 horas depois**, não tome essa dose e continue o tratamento normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar INCIVO

Continue a tomar INCIVO de forma a garantir que o seu medicamento continua a trabalhar contra o vírus, a não ser que o seu médico lhe diga para parar. INCIVO não deve ser iniciado novamente se tiver sido descontinuado pelo seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Erupção na pele

Doentes a tomar INCIVO têm frequentemente uma erupção na pele que origina comichão. Normalmente, a erupção é ligeira ou moderada, mas a erupção pode ser ou tornar-se grave e/ou colocar a vida em risco. Os doentes podem ter, raramente, outros sintomas com a erupção cutânea que podem ser um sinal de uma reação grave na pele.

Contacte, imediatamente, o seu médico se tiver uma erupção na pele.

Adicionalmente, contacte imediatamente o seu médico:

- Se a sua erupção na pele se agravar, OU
- Se desenvolver outros sintomas com a erupção na pele, como:
 - febre
 - cansaço
 - inchaço da face
 - inchaço dos gânglios linfáticos, OU
- Se tiver uma erupção generalizada na pele com descamação da pele que pode ser acompanhada por febre, sintomas gripais, bolhas dolorosas na pele, e bolhas na boca, olhos e/ou órgãos genitais.

O seu médico deverá avaliar a sua erupção na pele para determinar como tratá-la. O seu médico pode interromper o seu tratamento. INCIVO não deve ser reiniciado se tiver sido descontinuado pelo seu médico.

Contacte também, imediatamente, o seu médico se desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas:

- cansaço, fraqueza, falta de ar, tonturas, e/ou sensação de ritmo acelerado do coração. Estes podem ser sintomas de anemia (diminuição dos seus glóbulos vermelhos);
- desmaio;
- inflamação dolorosa das articulações, mais frequentemente no pé (gota);
- problemas de visão;
- hemorragia (sangramento) do ânus;
- inchaço da face.

A taxa de frequência dos efeitos secundários associados com INCIVO, é apresentada abaixo.

Efeitos secundários muito frequentes (afetam mais de 1 pessoa em cada 10)

- contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia);
- náusea, diarreia, vômito;
- veias do reto ou ânus dilatadas (hemorroidas), dor no ânus ou reto;
- erupção na pele e comichão na pele.

Efeitos secundários frequentes (afetam menos de 1 pessoa em cada 10)

- infecção fúngica na boca;
- contagem baixa de plaquetas, diminuição no número de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos), diminuição da atividade da glândula tiroideia, aumento do ácido úrico no sangue, diminuição dos níveis de potássio no sangue, aumento da bilirrubina no sangue;
- alteração do paladar;
- desmaio;
- comichão à volta ou perto do ânus, hemorragia (sangramento) à volta ou perto do ânus ou reto, um pequeno rasgo na pele que contorna o ânus e que pode causar dor e/ou hemorragia (sangramento) durante os movimentos intestinais;

- pele vermelha, estalada, seca e escamada (eczema), erupção com pele vermelha, estalada, seca e escamada (exantema exfoliativo);
- inchaço da face, inchaço dos braços e/ou pernas (edema);
- paladar anormal ao produto.

Efeitos secundários pouco frequentes (afetam menos de 1 pessoa em cada 100)

- aumento dos níveis de creatinina no sangue;
- inflamação dolorosa das articulações mais frequentemente no pé (gota);
- lesões na parte posterior do olho (retina);
- inflamação do ânus e do reto;
- inflamação do pâncreas
- exantema grave, que pode ser acompanhado de febre, fadiga, inchaço da face ou dos gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões (uma reação chamada DRESS);
- comichão (urticária);
- desidratação. Os sinais e sintomas da desidratação incluem aumento da sede, boca seca e diminuição da frequência ou volume de urina, e urina com coloração escura. É importante que se mantenha hidratado com líquidos durante ao tratamento com INCIVO.

Efeitos secundários raros (afetam menos de 1 pessoa em cada 1.000)

- Exantema disseminado com descamação da pele, que pode ser acompanhado por febre, sintomas de gripe, bolhas na boca, olhos e/ou órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson).

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Consultar, também, os folhetos informativos de peginterferão alfa e ribavirina para informações sobre os efeitos secundários notificados para estes medicamentos.

5. Como conservar INCIVO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os comprimidos de INCIVO devem ser conservados no frasco de origem. Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade. O frasco contém uma ou duas bolsas de exsiccante para manter os comprimidos secos. Não remova este exsiccante do frasco. Não coma o exsiccante.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de INCIVO

A substância ativa é o telaprevir. Cada comprimido de INCIVO contém 375 mg de telaprevir.

Os outros componentes são:

Núcleo

hipromelose, succinato acetato, fosfato de hidrogénio de cálcio (anidro), celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, estearil fumarato de sódio.

Revestimento

álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de INCIVO e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película. Comprimidos amarelos em forma de cápsula de aproximadamente 20 mm de comprimento, com gravação "T375" de um lado.

INCIVO está disponível em embalagens contendo 1 frasco ou 4 frascos por embalagem. Cada frasco contém uma ou duas bolsas para manter os comprimidos secos (exsicante).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1765
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Kana 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.