

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INCIVO 375 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 375 mg de telaprevir.

Excipient: sodiu 2,3 mg per comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate în formă de capsule, de culoare galbenă, cu lungimea de aproximativ 20 mm, marcate "T375" pe una dintre fețe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

INCIVO, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, este indicat în tratamentul hepatitei cronice cu virus C, genotipul 1, la pacienții adulți cu boală hepatică compensată (inclusiv ciroză):

- netratați anterior;
- care au fost tratați anterior cu interferon alfa (pegilat sau nepegilat) în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, inclusiv pacienții cu recădere, pacienții cu răspuns terapeutic parțial sau pacienții care nu au răspuns la tratament (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și metode de administrare

Tratamentul cu INCIVO trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul hepatitei cronice cu virus C.

#### Doze

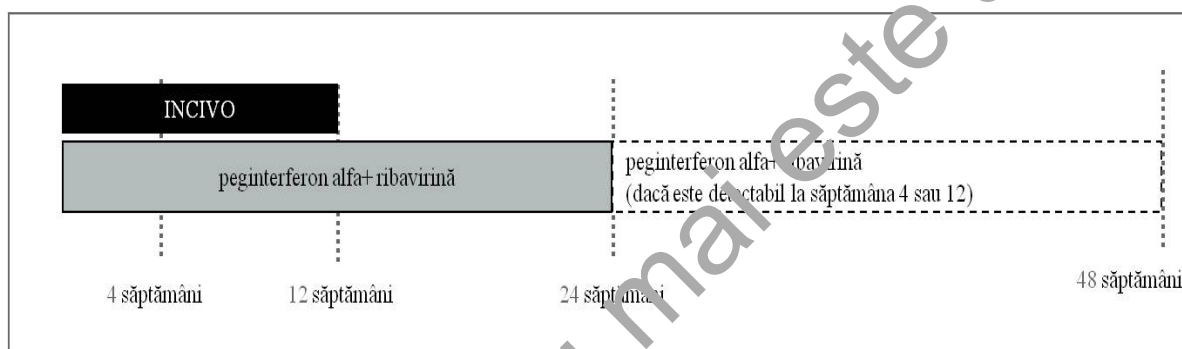
Se administrează pe cale orală 1125 mg (trei comprimate filmate de 375 mg) INCIVO de două ori pe zi, împreună cu alimente. Alternativ, se poate administra pe cale orală 750 mg (două comprimate filmate de 375 mg) la interval de 8 ore, împreună cu alimente. Doza zilnică totală este de 6 comprimate (2250 mg). Administrarea INCIVO fără alimente sau fără a respecta intervalul între doze poate avea ca rezultat concentrații plasmatice scăzute de telaprevir, reducând astfel efectul terapeutic al INCIVO.

INCIVO trebuie administrat în asociere cu ribavirină și peginterferon alfa-2a sau 2b. Vă rugăm să citiți pct. 4.4 și 5.1 pentru informații referitoare la alegerea între peginterferon alfa-2a sau 2b. Pentru instrucțiuni specifice referitoare la dozele de peginterferon alfa și ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

*Durata tratamentului – Adulți netratați anterior și pacienți cu recădere la tratamentul anterior*  
Tratamentul cu INCIVO trebuie inițiat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină și trebuie administrat timp de 12 săptămâni (vezi figura 1).

- Pacienților cu valori nedetectabile ale acidului ribonucleic al virusului hepatitic C (ARN-VHC) (virus nedetectat) la săptămânile 4 și 12 de tratament, li se administrează suplimentar încă 12 săptămâni numai cu peginterferon alfa și ribavirină, pentru o durată totală a tratamentului de 24 de săptămâni.
- Pacienților cu valori detectabile ale ARN-VHC la săptămâna 4 sau săptămâna 12 de tratament, li se administrează un tratament suplimentar de 36 de săptămâni cu peginterferon alfa și ribavirină, pentru o durată totală a tratamentului de 48 de săptămâni.
- La toți pacienții cu ciroză, indiferent dacă valorile ARN-VHC (virus nedetectat) sunt nedetectabile la săptămânile 4 sau 12 de tratament, se recomandă o perioadă suplimentară de tratament numai cu peginterferon alfa și ribavirină, cu durata de 36 săptămâni, pentru o durată totală a tratamentului de 48 de săptămâni (vezi pct. 5.1).

**Figura 1: Durata tratamentului la pacienții netratați anterior și la cei cu recădere la tratamentul anterior**

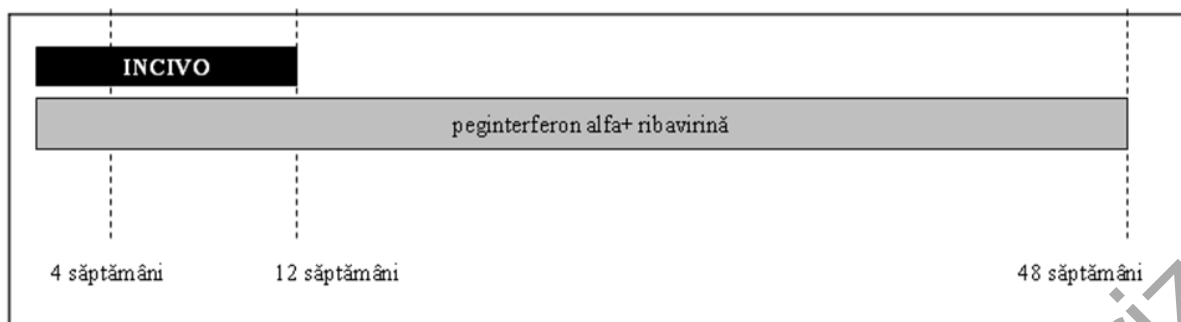


Valorile ARN-VHC trebuie monitorizate la săptămânile 4 și 12 pentru a stabili durata tratamentului. În studiile de fază III, pentru a stabili dacă valorile ARN-VHC (virus nedetectat) sunt nedetectabile, a fost utilizat un test PCR sensibil în timp real cu limită de cuantificare de 25 UI/ml și limită de detectare de 10-15 UI/ml (vezi pct. 5.1). Valoarea detectabilă a ARN-VHC (virus nedetectat) sub limita inferioară de cuantificare și analizei nu trebuie să fie utilizată ca un substitut pentru "nedetectabil", pentru luarea de decizii pe durata tratamentului, deoarece acest lucru poate duce la o durată insuficientă a tratamentului și rate de recidivă mai mari. A se consulta Tabelul 1 pentru Recomandări privind întreruperea tratamentului cu INCIVO, peginterferon alfa și ribavirină.

*Durata tratamentului – adulți tratați anterior cu răspuns parțial sau fără răspuns la tratamentul anterior*

Tratamentul cu INCIVO trebuie inițiat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină și trebuie administrat timp de 12 săptămâni, urmat de tratament numai cu peginterferon alfa și ribavirină (fără INCIVO), pentru o durată totală a tratamentului de 48 săptămâni (vezi figura 2).

**Figura 2: Durata tratamentului la pacienții tratați anterior cu răspuns parțial sau fără răspuns la tratamentul anterior**



Valorile ARN-VHC trebuie monitorizate la săptămânile 4 și 12. A se consulta Tabelul 1 pentru Recomandări privind întreruperea tratamentului cu INCIVO, peginterferon alfa și ribavirină.

#### Toti pacienții

Deoarece este foarte puțin probabil ca pacienții cu răspuns virusologic inadecvat să obțină un răspuns virusologic susținut (RVS), se recomandă ca pacienții cu valori ale ARN-VHC > 1000 UI/ml la săptămâna 4 sau săptămâna 12 să întrerupă tratamentul (a se consulta Tabelul 1).

<b>Tabelul 1: Recomandări privind întreruperea tratamentului cu INCIVO, peginterferon alfa și ribavirină</b>		
<b>Medicamente</b>	<b>ARN-VHC &gt; 1000 UI/ml la săptămâna 4 de tratament<sup>a</sup></b>	<b>ARN-VHC &gt; 1000 UI/ml la săptămâna 12 de tratament</b>
<b>INCIVO</b>	Întrerupere definitivă	Finalizarea tratamentului cu INCIVO
<b>Peginterferon alfa și ribavirină</b>	Întrerupere definitivă	

<sup>a</sup> Tratament cu INCIVO, peginterferon alfa și ribavirină. Aceste recomandări pot fi diferite atunci când înainte de INCIVO s-a administrat tratament cu peginterferon alfa și ribavirină (vezi pct. 5.1).

În studiile de fază III, niciunul dintre pacienții cu ARN-VHC > 1000 UI/ml la săptămâna 4 sau săptămâna 12 nu a obținut RVS cu tratamentul continuu cu peginterferon alfa și ribavirină. În studiile de fază III la pacienții care nu au fost tratați anterior, 4/16 (25%) dintre pacienții cu valori ale ARN-VHC cuprinse între 100 UI/ml și 1000 UI/ml la săptămâna 4 au obținut RVS. La pacienții cu valori ale ARN-VHC cuprinse între 100 UI/ml și 1000 UI/ml la săptămâna 12, 2/8 (25%) au obținut un RVS.

La pacienții fără răspuns la tratamentul anterior, trebuie să se ia în considerare efectuarea unui test suplimentar de determinare a ARN-VHC între săptămânile 4 și 12. În cazul în care concentrația ARN-VHC este > 1000 UI/ml, administrarea INCIVO, peginterferon alfa și ribavirină trebuie întreruptă.

La pacienții tratați în total timp de 48 de săptămâni, administrarea peginterferon alfa și ribavirinei trebuie întreruptă dacă ARN-VHC este detectabil la săptămâna 24 sau săptămâna 36.

INCIVO trebuie administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină pentru a preveni eșecul terapeutic.

Pentru a preveni eșecul terapeutic, doza de INCIVO nu trebuie redusă și administrarea nu trebuie întreruptă.

Dacă tratamentul cu INCIVO este întrerupt din cauza reacțiilor adverse la medicament sau din cauza răspunsului virusologic insuficient, tratamentul cu INCIVO nu trebuie reluat.

A se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător medicamentelor peginterferon alfa și ribavirină pentru recomandări privind modificarea dozelor, întreruperea, oprirea sau reinițierea administrării acestor medicamente (vezi pct. 4.4).

La aministrarea de două ori pe zi, în cazul în care se constată omiterea unei doze de INCIVO în primele 6 ore față de momentul la care trebuia administrată doza, pacienții trebuie instruiți să ia doza de INCIVO prescrisă cât mai repede posibil, împreună cu alimente. Dacă se constată omiterea dozei după mai mult de 6 ore de la momentul la care trebuie în mod obișnuit administrat INCIVO, nu se va administra doza omisă și pacientul își va relua schema obișnuită de administrare.

La administrarea la interval de 8 ore, în cazul în care se constată omiterea unei doze de INCIVO în primele 4 ore față de momentul la care trebuia administrată doza, pacienții trebuie instruiți să ia doza de INCIVO prescrisă cât mai repede posibil, împreună cu alimente. Dacă se constată omiterea dozei după mai mult de 4 ore de la momentul la care trebuie în mod obișnuit administrat INCIVO, nu se va administra doza omisă și pacientul își va relua schema obișnuită de administrare.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea INCIVO la pacienții cu infecție cu VHC și cu insuficiență renală moderată sau severă concomitentă (CICr  $\leq$  50 ml/min) (vezi pct. 4.4). La pacienții fără infecție cu VHC cu insuficiență renală severă nu s-a observat nicio modificare relevantă a expunerii la telaprevir (vezi pct. 5.2). Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei de INCIVO la pacienții cu infecție cu VHC și insuficiență renală concomitentă.

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea INCIVO la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă.

A se consulta, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină în cazul pacienților cu CICr  $<$  50 ml/min.

#### *Insuficiență hepatică*

INCIVO nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh, scor  $\geq$  7) sau cu boală hepatică decompensată (ascită, hemoragie portală hipertensivă, encefalopatie, și/sau icter de etiologie diferită decât Sindromul Gilbert, vezi pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de INCIVO atunci când se administrează la pacienți cu hepatită C și insuficiență hepatică ușoară concomitentă (clasa A conform clasificării Child-Pugh, scor 5-6).

A se consulta, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină, medicamente care sunt contraindicate la pacienții cu scor Child-Pugh  $\geq$  6.

#### *Infecție concomitentă VHC/virusul imunodeficienței umane (HIV) tip 1*

Pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV-1 trebuie tratați în același mod ca și pacienții cu monoinfecție cu VHC. Interacțiunile medicamentoase trebuie luate în considerare cu atenție, vezi pct. 4.4 și 4.5. Pacienții care urmează terapie pe bază de efavirenz trebuie să primească INCIVO 1,125 mg o dată la 8 ore. Pentru rezultatele obținute la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV, consultați pct. 5.1.

#### *Pacienți cu transplant hepatic, fără ciroză*

Tratamentul cu INCIVO trebuie inițiat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină și trebuie administrat timp de 12 săptămâni, cu o perioadă suplimentară de 36 săptămâni de tratament doar cu peginterferon alfa și ribavirină pentru o durată totală a tratamentului de 48 de săptămâni. Nu este necesară ajustarea dozei de INCIVO la pacienții stabili cu transplant hepatic (vezi pct. 4.8 și 5.1). Se recomandă o doză mai mică de ribavirină (600 mg/zi) la inițierea tratamentului cu INCIVO (vezi pct. 5.1). La inițierea și întreruperea tratamentului cu INCIVO, dozele de tacrolimus sau

ciclosporină A administrate concomitent trebuie ajustate semnificativ (vezi pct. 4.4 și 4.5, Imunosupresoare).

#### *Vârstnici*

Datele clinice privind administrarea INCIVO la pacienții cu infecție cu VHC cu vârsta  $\geq 65$  de ani sunt limitate.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea INCIVO la copiii și adolescenții cu vârsta  $< 18$  ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi (adică pacienții nu trebuie să mestece, să spargă sau să dizolve comprimatul).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu substanțe active al căror clearance depinde în mare măsură de CYP3A și la care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și / sau care pun viața în pericol. Aceste substanțe active includ alfuzosin, amiodaronă, bepridil, chinidină, astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, derivați de ergot (dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină), lovastatină, simvastatină, atorvastatină, sildenafil sau tadalafil (numai atunci când sunt utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare), quetiapină și midazolam sau triazolam administrate pe cale orală (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu orice tip de antiaritmice din clasa Ia sau III, cu excepția lidocainei administrate intravenos (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de INCIVO cu substanțe active care sunt inductori puternici ai CYP3A, de exemplu rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital și, care astfel, pot determina o expunere scăzută și pierderea eficacității INCIVO.

Deoarece INCIVO trebuie administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, pentru a vedea care sunt contraindicațiile acestora, a se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Erupții cutanate tranzitorii severe

Reacții cutanate tranzitorii severe, potențial amenințătoare de viață și fatale au fost raportate la tratamentul asociat cu INCIVO. Necroliza toxică epidermală (TEN), incluzând un caz fatal, a fost observată în experiența clinică după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Cazurile fatale au fost raportate la pacienți cu erupții cutanate tranzitorii progresive și simptome sistemice, care au continuat administrarea tratamentului asociat cu INCIVO, chiar și după identificarea unei reacții adverse cutanate grave.

În cadrul studiilor de fază II și III, controlate placebo, au fost raportate erupții cutanate tranzitorii severe (în principal eczematoase, pruriginoase și care implică mai mult de 50% din suprafața corpului) la 4,8% dintre pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO comparativ cu 0,4% dintre pacienții la care s-au administrat peginterferon alfa și ribavirină. Datele disponibile arată că peginterferonul alfa, posibil și ribavirina, pot contribui la frecvența de apariție și la severitatea erupțiilor cutanate tranzitorii care apar în cazul tratamentului asociat cu INCIVO.

5,8% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu INCIVO din cauza erupțiilor cutanate tranzitorii, iar 2,6% dintre pacienți au întrerupt tratamentul asociat cu INCIVO din cauza erupțiilor cutanate tranzitorii, comparativ cu niciunul dintre acei pacienți tratați cu peginterferon alfa și ribavirină.

În cadrul studiilor de fază II și III, controlate placebo, 0,4% dintre pacienți au fost suspectați de erupții cutanate tranzitorii determinate de medicament însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (**DRESS**). În experiența clinică cu INCIVO, mai puțin de 0,1% dintre pacienți au prezentat **sindrom Stevens-Johnson (SSJ)**. Toate aceste reacții au dispărut după întreruperea tratamentului.

DRESS se prezintă ca o erupție cutanată tranzitorie însoțită de eozinofilie asociată cu una sau mai multe dintre următoarele simptome: febră, limfadenopatie, edem facial și implicarea organelor interne (hepatică, renală, pulmonară). Poate să apară în orice moment după inițierea tratamentului, deși majoritatea cazurilor au apărut între șase și zece săptămâni de la inițierea tratamentului cu INCIVO.

Medicii prescriptori trebuie să se asigure că pacienții sunt bine informați cu privire la riscul de apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii severe și că trebuie să se adreseze medicului curant imediat dacă dezvoltă o erupție cutanată tranzitorie nouă sau dacă erupția cutanată tranzitorie existentă se agravează. Trebuie monitorizată evoluția tuturor erupțiilor cutanate tranzitorii până la dispariția acestora. Pot fi necesare mai multe săptămâni până la dispariția erupției cutanate tranzitorii. Alte medicamente asociate cu reacții cutanate severe trebuie administrate cu atenție în timpul tratamentului asociat cu INCIVO, pentru a evita posibila confuzia că acest medicament poate contribui la declanșarea reacției cutanate severe. În cazul unei reacții adverse cutanate grave, trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor cunoscute ca fiind asociate cu apariția reacțiilor adverse cutanate grave.

Pentru informații suplimentare privind erupțiile cutanate tranzitorii ușoare până la moderate, a se vedea pct. 4.8.

Recomandările pentru monitorizarea reacțiilor cutanate și pentru întreruperea tratamentului cu INCIVO, ribavirină și peginterferon alfa sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos:

<b>Extinderea și caracteristicile reacțiilor cutanate</b>	<b>Recomandări pentru monitorizarea reacțiilor cutanate și pentru întreruperea tratamentului cu INCIVO, ribavirină și peginterferon alfa în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii severe</b>
Erupție cutanată tranzitorie ușoară: erupție cutanată localizată și/sau erupție cutanată cu răspândire limitată (până la câteva locuri izolate de pe corp)	Se va monitoriza progresia sau simptomele sistemice până la dispariția erupției cutanate tranzitorii.

<p>Erupție cutanată tranzitorie moderată: erupție cutanată tranzitorie difuză <math>\leq 50\%</math> din suprafața corpului</p>	<p>Se va monitoriza progresia sau simptomele sistemice până la dispariția erupției cutanate tranzitorii. Se va lua în considerare consultarea unui medic specialist dermatolog.</p> <p>În cazul erupțiilor cutanate tranzitorii moderate care progresează, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a INCIVO. Dacă erupția cutanată tranzitorie nu se ameliorează în decurs de 7 zile după întreruperea tratamentului cu INCIVO, trebuie întreruptă administrarea ribavirinei. Întreruperea administrării ribavirinei poate fi necesară mai devreme în cazul în care erupția cutanată se agravează în pofida întreruperii administrării telaprevin. Administrarea de peginterferon alfa poate continua cu excepția cazului în care întreruperea acestuia este indicată din punct de vedere medical.</p> <p>În cazul erupțiilor cutanate tranzitorii moderate care progresează către severe (<math>\geq 50\%</math> suprafața corpului), INCIVO se va întrerupe definitiv (vezi mai jos).</p>
<p>Erupții cutanate tranzitorii severe: erupție cutanată tranzitorie extinsă pe <math>&gt; 50\%</math> din suprafața corpului sau asociată cu vezicule, bule, ulcerații, altele decât sindromul Stevens Johnson (SSJ)</p>	<p>Se va întrerupe administrarea INCIVO imediat și definitiv. Se recomandă consultarea unui medic specialist dermatolog.</p> <p>Se va monitoriza progresia sau simptomele sistemice până la dispariția erupției cutanate tranzitorii.</p> <p>Administrarea de peginterferon alfa și ribavirină poate continua. Dacă nu se observă o ameliorare în decurs de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu INCIVO, trebuie luată în considerare întreruperea temporară, secvențială sau simultană sau întreruperea definitivă a administrării de ribavirină și/sau peginterferon alfa. Dacă este indicat din punct de vedere medical, poate fi necesară întreruperea mai precoce sau întreruperea definitivă a administrării de peginterferon alfa și ribavirină.</p>
<p>Reacții adverse cutanate grave incluzând erupțiile cutanate tranzitorii însoțite de simptome sistemice, erupțiile cutanate tranzitorii severe progresive, suspiciune sau diagnostic de erupții cutanate buloase generalizate, sindrom DRESS, sindromul Stevens Johnson/ Necroliza toxică epidermală (SSJ/TEN), exantem pustulos generalizat acut, eritem multiform</p>	<p>Întreruperea permanentă și imediată a administrării INCIVO, peginterferon alfa și ribavirină. Se va lua în considerare consultarea unui medic specialist dermatolog.</p>

Dacă este întrerupt din cauza unei reacții adverse cutanate, tratamentul cu INCIVO nu trebuie reinițiat. A se consulta, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină, pentru informații privind reacțiile cutanate severe asociate cu aceste medicamente.



### Anemia

În cadrul studiilor clinice de fază II și III, controlate placebo, incidența generală și severitatea anemiei au crescut în cazul tratamentului asociat cu INCIVO comparativ cu peginterferon alfa și ribavirină administrate singure. Concentrații ale hemoglobinei < 10 g/dl au fost observate la 34% dintre pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO și la 14% dintre pacienții la care s-a administrat peginterferon alfa și ribavirină. Concentrații ale hemoglobinei < 8,5 g/dl au fost observate la 8% dintre pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO, comparativ cu 2% dintre pacienții tratați cu peginterferon alfa și ribavirină. În primele 4 săptămâni de tratament se produce o scădere a concentrațiilor de hemoglobină, cele mai mici valori atingându-se la sfârșitul perioadei de administrare a INCIVO. Concentrațiile hemoglobinei cresc treptat, după oprirea administrării INCIVO.

Concentrațiile hemoglobinei trebuie monitorizate la intervale regulate, înainte și în timpul tratamentului asociat cu INCIVO (vezi pct. 4.4, Analize de laborator).

Reducerea dozei de ribavirină reprezintă strategia preferată pentru managementul anemiei rezultate în urma tratamentului.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații privind reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu ribavirină. Dacă administrarea ribavirinei este întreruptă definitiv pentru tratamentul anemiei, atunci și administrarea INCIVO trebuie întreruptă definitiv. Dacă administrarea de INCIVO este întreruptă din cauza anemiei, pacienții pot continua tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină. Tratamentul cu ribavirină poate fi reluat respectând recomandările privind modificarea dozei de ribavirină. Doza de INCIVO nu trebuie redusă, iar dacă tratamentul cu INCIVO este întrerupt, administrarea medicamentului nu trebuie reluată.

### Sarcina și cerințe privind contracepția

Deoarece INCIVO trebuie utilizat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, contraindicațiile și atenționările aplicabile acestor medicamente sunt valabile și în cazul tratamentului asociat.

La toate speciile de animale expuse la ribavirină s-au demonstrat efecte teratogene și/sau embriotoxice semnificative; prin urmare, se recomandă atenție deosebită pentru a evita sarcina la paciente și la partenerii pacienților de sex masculin.

Pacientele de sex feminin aflate la vârsta fertilă și partenerii acestora, precum și pacienții de sex masculin și partenerii acestora trebuie să utilizeze 2 metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu INCIVO și ulterior, așa cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină, și cum este descris mai jos.

În timpul tratamentului cu INCIVO contraceptivele hormonale se pot administra în continuare, dar este posibil să nu ofere o protecție adecvată în timpul tratamentului cu INCIVO și timp de până la 2 luni după oprirea tratamentului cu INCIVO (vezi pct. 4.5). În acest interval de timp, pacientele de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze două metode contraceptive ne hormonale eficiente. La 2 luni după oprirea tratamentului cu INCIVO contraceptivele hormonale pot fi din nou utilizate ca una din cele două metode contraceptive eficiente necesare.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.5 și 4.6.

### Cardiovasculare

Rezultatele unui studiu efectuat la voluntari sănătoși a demonstrat un efect modest al telaprevir la o doză de 1875 mg administrată la interval de 8 ore asupra intervalului QTcF, cu o creștere medie maximă ajustată placebo de 8,0 msec (ÎI 90%: 5,1-10,9) (vezi pct. 5.1). Expunerea la această doză a fost comparabilă cu expunerea pacienților infectați cu VHC la care s-a administrat o doză de 750 mg de INCIVO la interval de 8 ore în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Semnificația clinică potențială a acestor constatări este incertă.

INCIVO trebuie administrat cu prudență în asociere cu antiaritmicele din clasa Ic, propafenonă și flecainidă, incluzând monitorizare clinică și ECG adecvate.

Se recomandă prudență la prescrierea INCIVO concomitent cu medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT și care sunt substraturi ale CYP3A, precum eritromicină, claritromicină, telitromicină, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, tacrolimus, salmeterol (vezi pct. 4.5). Trebuie evitată administrarea concomitentă a INCIVO cu domperidonă (vezi pct. 4.5). INCIVO poate crește concentrațiile medicamentului administrat concomitent și acest lucru poate determina un risc crescut de reacții adverse cardiace asociate acestora. În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu INCIVO este considerată absolut necesară, se recomandă monitorizare clinică, inclusiv evaluări ECG. A se vedea, de asemenea, pct. 4.3 pentru informații referitoare la medicamentele care sunt contraindicate pentru administrare în asociere cu INCIVO.

Administrarea INCIVO trebuie evitată la pacienții cu prelungire congenitală a intervalului QT sau cu antecedente heredo-colaterale de prelungire congenitală a intervalului QT sau de moarte subită. În cazul în care tratamentul cu INCIVO la acești pacienți este considerat absolut necesar, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, inclusiv prin evaluări ECG.

INCIVO trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu:

- antecedente de prelungire a intervalului QT dobândită;
- bradicardie relevantă clinic (frecvență cardiacă persistent < 50 bpm);
- antecedente de insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă;
- care necesită medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT, dar a căror metabolizare nu depinde în principal de CYP3A4 (de exemplu metadonă, vezi pct. 4.5).

Astfel de pacienți trebuie monitorizați cu atenție, inclusiv prin evaluări ECG.

Tulburările electrolitice (de exemplu hipokalemia, hipomagnezemia și hipocalcemia) trebuie monitorizate și corectate, dacă este necesar, înainte de inițierea terapiei și în timpul tratamentului cu INCIVO.

#### Utilizarea la pacienți cu boală hepatică avansată

Hipoalbuminemia și scăderea numărului de trombocite au fost identificate ca factori predictivi pentru complicații severe ale afecțiunilor hepatice precum și ale terapiilor pe bază de interferon (de exemplu decompensare hepatică, infecții bacteriene grave). În plus, în contextul utilizării INCIVO cu peginterferon și ribavirină la pacienți cu aceste caracteristici s-au observat rate crescute de anemie. Tratamentul cu INCIVO în asociere cu peginterferon și ribavirină nu este recomandat la pacienții cu valori ale trombocitelor < 90000/mm<sup>3</sup> și/sau albuminei < 3,3 g/dl. Atunci când INCIVO este utilizat la pacienți cu boală hepatică avansată se recomandă o monitorizare foarte atentă și managementul precoce al evenimentelor adverse.

#### Analize de laborator

Valorile ARN-VHC trebuie monitorizate la săptămânile 4 și 12 și în funcție de necesitățile clinice (a se vedea recomandările pentru întreruperea administrării INCIVO, pct. 4.2).

Urmatorele evaluări de laborator (hemogramă completă cu formula leucocitară, electroliți, creatinina serică, teste funcționale hepatice, TSH, acid uric) trebuie efectuate la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului asociat cu INCIVO.

Acestea sunt valorile inițiale recomandate pentru inițierea tratamentului asociat cu INCIVO:

- hemoglobină:  $\geq 12$  g/dl (femei);  $\geq 13$  g/dl (bărbați)
- numărul de trombocite  $\geq 90000/\text{mm}^3$
- numărul absolut de neutrofile  $\geq 1500/\text{mm}^3$
- controlul adecvat al funcției glandei tiroide (TSH)
- clearance-ul calculat al creatininei  $\geq 50$  ml/min
- potasiu  $\geq 3,5$  mmol/l
- albumină  $> 3,3$  g/dl

Evaluările hematologice (incluzând formula leucocitară) sunt recomandate la săptămânile 2, 4, 8 și 12 și în funcție de necesitățile clinice.

Evaluările biochimice (electroliți, creatinină serică, acid uric, enzime hepatice, bilirubină, TSH) sunt recomandate cu aceeași frecvență ca și evaluările hematologice, sau în funcție de necesitățile clinice (vezi pct. 4.8).

A se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină, inclusiv cerințele privind testul de sarcină (vezi pct. 4.6).

#### Utilizarea INCIVO în asociere cu peginterferon alfa-2b

Toate studiile de fază III au fost efectuate cu peginterferon alfa-2a în asociere cu INCIVO și ribavirină. Nu există date privind utilizarea INCIVO în asociere cu peginterferon alfa-2b la pacienții tratați anterior și datele sunt limitate în cazul pacienților netratați anterior. Într-un studiu deschis, pacienții netratați anterior la care s-a administrat fie cu peginterferon alfa-2a/ribavirină (n = 80) fie cu peginterferon alfa-2b/ribavirină (n = 81), în asociere cu INCIVO, au avut RVS comparabile. Cu toate acestea, pacienții tratați cu peginterferon alfa-2b au prezentat mai frecvent creșterea transaminemiei, și a fost mai puțin probabil ca aceștia să îndeplinească criteriile pentru o durată totală de tratament mai scurtă (vezi pct. 5.1).

#### Generale

INCIVO nu trebuie administrat ca monoterapie și trebuie prescris numai în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Prin urmare, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină înainte de inițierea tratamentului cu INCIVO.

Nu există date clinice privind retratarea pacienților care au înregistrat eșec terapeutic în urma tratamentului pe bază de inhibitori ai proteazei VHC NS3-4A (vezi pct. 5.1).

#### Răspuns virusologic insuficient

La pacienții care au prezentat un răspuns virusologic necorespunzător, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2 și 4.4, Analize de laborator).

#### Utilizarea INCIVO în tratamentul altor genotipuri ale VHC

Nu există date clinice suficiente pentru a susține tratamentul pacienților cu infecție cu alte genotipuri de VHC, altul decât genotipul 1. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea INCIVO la pacienții cu infecție cu alte genotipuri de VHC, altul decât genotipul 1.

#### Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr < 50 ml/min) sau la pacienții tratați prin hemodializă. A se consulta pct. 4.4, Analize de laborator. De asemenea, în cazul pacienților cu ClCr < 50 ml/min, a se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică

INCIVO nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh, scor  $\geq 10$ ) sau cu boală hepatică decompensată (ascită, hemoragie portală hipertensivă, encefalopatie, și/sau icter de etiologie diferită decât Sindromul Gilbert) și nu este recomandat la aceste grupe de pacienți.

INCIVO nu a fost studiat la pacienții cu infecție cu VHC și insuficiență hepatică moderată concomitentă (clasa B conform clasificării Child Pugh, scor 7-9). La pacienții fără infecție cu VHC cu insuficiență hepatică moderată s-a observat o expunere scăzută la telaprevir. Nu a fost stabilită doza adecvată de INCIVO la pacienții infectați cu VHC și cu insuficiență hepatică moderată concomitentă. Prin urmare, INCIVO nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

A se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină, medicamente care trebuie administrate concomitent cu INCIVO.

#### Pacienți cu transplant de organ

Tratamentul cu INCIVO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină a fost evaluat la 74 pacienți cu infecție VHC-1 post transplant hepatic, fără ciroză cărora li se administra tratament fie cu tacrolimus, fie cu ciclosporină A. La inițierea tratamentului cu INCIVO, dozele de tacrolimus sau ciclosporină A administrate concomitent trebuie reduse semnificativ și trebuie avută în vedere o creștere a intervalului de dozare pentru tacrolimus, pentru menținerea concentrațiilor plasmatice terapeutice ale imunosupresorului. La finalizarea tratamentului cu INCIVO, dozele de tacrolimus sau ciclosporină A trebuie crescute, iar intervalul de dozare pentru tacrolimus va trebui redus. Unii pacienți pot necesita doze mai mari de tacrolimus sau ciclosporină A decât la inițierea tratamentului. Aceste modificări trebuie să se bazeze pe monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus sau ciclosporină A în timpul tratamentului cu INCIVO. Pentru informații cu privire la utilizarea INCIVO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină la pacienții cu infecție VHC-1, netratați anterior sau tratați anterior care au fost beneficiari ai unui transplant hepatic și au urmat un tratament stabil cu imunosupresoarele tacrolimus sau ciclosporină A, vezi pct. 4.2, 4.5, Imunosupresoare 4.5 și 5.1.

Nu sunt disponibile date clinice privind tratamentul asociat cu INCIVO și peginterferon alfa și ribavirină la pacienții pre- sau peri- transplant hepatic sau de alt tip.

#### Co-Infecția VHC/HIV

Interacțiunile medicamentoase între telaprevir și medicamentele anti-retrovirale utilizați în tratamentul HIV sunt frecvente, prin urmare trebuie respectate cu atenție recomandările din tabelul 2, pct. 4.5.

Dintre schemele terapeutice pentru HIV care se pot utiliza (fără limitare la cele de mai jos) trebuie avute în vedere următoarele:

Atazanavir/ritonavir: această combinație este asociată cu o frecvență ridicată de apariție a hiperbilirubinemiei/icterului. În studiul HPC2008 (vezi pct. 4.8 și 5.1), au fost observate creșteri tranzitorii ale bilirubinemiei de grad 3 (între 2,5 și  $\leq 5 \times$  LSVN) și grad 4 ( $> 5 \times$  LSVN) în timpul tratamentului asociat cu INCIVO la 39% și respectiv 22% dintre cei 59 de pacienți care urmau tratament cu atazanavir/ritonavir.

Efavirenz: în cazul acestei asocieri, doza de telaprevir trebuie crescută la 1125 mg de trei ori pe zi (la interval de 8 ore).

#### Infecția concomitentă VHC/VHB (virusul hepatic B)

Nu există date privind utilizarea INCIVO la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB.

#### Copii și adolescenți

INCIVO nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### Afectiuni tiroidiene

Creșterea concentrației hormonului stimulant tiroidian (TSH) poate să apară în timpul tratamentului asociat cu INCIVO și poate indica agravarea sau reapariția hipotiroidiei preexistente sau anterioare, sau debutul *de novo* al hipotiroidiei (vezi pct. 4.8). Valorile TSH trebuie determinate înainte și în timpul tratamentului asociat cu INCIVO și abordate terapeutic corespunzător din punct de vedere clinic, incluzând ajustarea posibilă a terapiei de substituție hormonală tiroidiană la pacienții cu hipotiroidie preexistentă (vezi pct. 4.4, Analize de laborator).

#### Interacțiuni medicamentoase

Telaprevir este un inhibitor puternic al importantei enzime CYP3A4, implicată în metabolizarea medicamentelor. Este așteptată creșterea expunerii sistemice la telaprevir, dacă acesta este administrat concomitent cu medicamente cu metabolizare crescută de către această enzimă. A se vedea la

punctul 4.3, lista medicamentelor a caror administrare este contraindicată concomitent cu INCIVO, din cauza potențialelor reacții adverse care pot pune viața în pericol sau a unei potențiale pierderi a efectului terapeutic al INCIVO. A se vedea punctul 4.5 pentru interacțiunile medicamentoase cunoscute și altele potențial semnificative.

#### Informații importante privind unele componente ale INCIVO

Acest medicament conține sodiu 2,3 mg per comprimat, iar acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Telaprevir este metabolizat parțial la nivel hepatic prin intermediul CYP3A și este un substrat al glicoproteinei P (gp-P). Sunt și alte enzime implicate în metabolizare (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de INCIVO și medicamente inductoare ale CYP3A și/sau gp-P poate scădea pronunțat concentrațiile plasmatice de telaprevir. Administrarea concomitentă de INCIVO și medicamente care inhibă CYP3A și/sau gp-P poate crește concentrațiile plasmatice de telaprevir.

INCIVO este un inhibitor puternic dependent de timp al izoenzimei CYP3A4 și de asemenea este un inhibitor puternic al gp-P. Dependența de timp evidențiază faptul că inhibarea CYP3A4 poate fi crescută în primele 2 săptămâni de tratament. După terminarea tratamentului, pentru dispariția completă a inhibării poate fi necesară, aproximativ, o săptămână. Administrarea INCIVO poate crește expunerea sistemică la medicamente care sunt substrat al izoenzimei CYP3A sau gp-P, care își pot crește sau prelungi efectul terapeutic și reacțiile adverse. Pe baza rezultatelor studiilor clinice privind interacțiunile medicamentoase (de exemplu escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), nu poate fi exclusă inducția enzimelor metabolice de către telaprevir.

Telaprevir inhibă polipeptidele transportoare de anioni organici (PTAO) PTAO1B1 și PTAO2B1. Administrarea concomitentă a INCIVO și a medicamentelor transportate de aceste transportoare, cum sunt fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina, bosentan și repaglinida, trebuie administrate cu precauție (vezi Tabelul 2). Simvastatina este contraindicată din cauza creșterii previzibile pronunțate a expunerii cauzată de mecanisme multiple.

Pe baza studiilor *in vitro*, este posibil ca telaprevir să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor la care excreția este dependentă de extruziunea a numeroase medicamente și toxine (MATE)-1 și MATE2-K (vezi Tabelul 2).

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

#### Contraindicații ale utilizării concomitente (vezi pct. 4.3)

INCIVO nu trebuie administrat concomitent cu substanțe active a căror eliminare depinde în proporție mare de CYP3A și ale căror concentrații plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau care pot pune viața în pericol, precum aritmii cardiace (adică amiodaronă, astemizol, bepridil, cisapridă, pimozidă, chinidină, terfenadină) sau vasospasm sau ischemie periferice (de exemplu dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină) sau miopatie, inclusiv rhabdomioliză (adică lovastatină, simvastatină, atorvastatină) sau sedare prelungită sau accentuată sau deprimare respiratorie (de exemplu, quetiapină, midazolam sau triazolam administrat pe cale orală) sau hipotensiune arterială sau aritmii cardiace (adică alfuzosin și sildenafilul pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare).

INCIVO nu trebuie administrat concomitent cu antiaritmice din clasa Ia sau III, cu excepția lidocainei administrate intravenos.

INCIVO trebuie administrat cu prudență în asociere cu antiaritmicele din clasa Ic, propafenonă și flecainidă, incluzând monitorizare adecvată clinică și ECG (vezi pct. 4.4).

### Rifampicină

Rifampicina scade ASC plasmatică a telaprevir cu aproximativ 92%. Prin urmare, INCIVO nu trebuie administrat concomitent cu rifampicină.

### Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Utilizarea concomitentă de produse pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate să scadă concentrațiile plasmatice de telaprevir. Prin urmare, preparatele pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie administrate în asociere cu INCIVO.

### Carbamazepină, fenitoină și fenobarbital

Administrarea concomitentă cu inductori poate determina o expunere mai mică la telaprevir cu risc de eficacitate mai redusă. Inductorii puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina, sunt contraindicate (vezi pct. 4.3).

### Inductori slabi și moderati ai CYP3A

Inductori slabi și moderati ai CYP3A trebuie evitați, în special la pacienții care nu au răspuns anterior la tratament (au răspuns parțial sau nu au răspuns la tratamentul cu peginterferon alfa/ribavirină), cu excepția cazului în care există recomandări specifice privind dozele (a se consulta tabelul 2).

### Alte asocieri

Tabelul 2 oferă recomandări privind dozele având în vedere interacțiunile altor medicamente cu INCIVO. Aceste recomandări se bazează fie pe studii de interacțiune medicamentoasă (indicate prin \*), fie pe interacțiunile anticipate care apar ca urmare a amplitudinii așteptate a interacțiunilor și a potențialului de reacții adverse grave sau de pierdere a eficacității. Majoritatea studiilor de interacțiune medicamentoasă au fost efectuate cu telaprevir la doza de 750 mg cu administrare la 8 ore. Având în vedere că regimul cu administrare de două ori pe zi a 1125 mg telaprevir, ajunge la aceeași doză zilnică și la aceeași expunere la medicament, interacțiunile medicamentoase asociate administrării se așteaptă să fie similare.

Direcția indicată de săgeată (↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare) pentru fiecare parametru farmacocinetic se bazează pe intervalul de încredere de 90% a raportului mediei geometrice care se încadrează în (↔), sub (↓) sau peste (↑) intervalul 80-125%.

<b>Tabelul 2: INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI DE DOZAJ ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE</b>		
<b>Medicamente în funcție de utilizarea terapeutică</b>	<b>Efectul asupra concentrației de INCIVO sau a medicamentelor administrate concomitent și mecanismul posibil</b>	<b>Observații clinice</b>
<b>ANALGEZICE</b>		
alfentanil fentanil	↑ alfentanil ↑ fentanil	Este recomandată monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și reacțiilor adverse (incluzând deprimarea respiratorie) atunci când telaprevir se administrează concomitent cu alfentanil sau fentanil, incluzând medicamentele cu administrare orală, bucală, nazală și transdermică sau transmucoasă cu eliberare prelungită, în special la inițierea tratamentului. Ajustarea dozei de fentanil sau alfentanil poate fi necesară. Cele mai importante efecte sunt așteptate la formele orale, nazale și bucale/sublinguale.

<b>ANTIARITMICE</b>		
lidocaină (intravenos)	↑ lidocaină inhibarea CYP3A	Este necesară prudență și se recomandă monitorizare clinică atunci când se administrează lidocaină intravenos pentru tratamentul aritmiei ventriculare acute.
digoxină*	↑ digoxină ASC 1,85 (1,70-2,00) C <sub>max</sub> 1,50 (1,36-1,65) efect asupra transportului la nivel intestinal mediat de gp-P	Inițial trebuie prescrisă cea mai mică doză de digoxină. Concentrațiile serice de digoxină trebuie monitorizate și utilizate pentru stabilirea treptată a dozei de digoxină pentru a obține efectul clinic dorit.
<b>ANTIBACTERIENE</b>		
claritromicină eritromicină telitromicină troleandomicină	↑ telaprevir ↑ antibacteriene inhibarea CYP3A	Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică în cazul administrării concomitente cu ANCIVO. La administrarea de claritromicină și eritromicină s-au raportat prelungirea intervalului QT și torsada de ventricule. La administrarea de telitromicină s-a raportat prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4).
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
warfarină	↑ sau ↓ warfarină modularea enzimelor implicate în metabolizare	Se recomandă monitorizarea ratei internaționale normalizate (INR) atunci când warfarina este administrată concomitent cu telaprevir.
dabigatran	↑ dabigatran → telaprevir efect asupra transportului la nivel intestinal mediat de gp-P	Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică și de laborator.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
carbamazepină	↓ telaprevir ASC 0,68 (0,58-0,79) C <sub>max</sub> 0,79 (0,70-0,90) C <sub>min</sub> 0,53 (0,44-0,65) ↔ carbamazepină ASC 1,10 (0,99-1,23) C <sub>max</sub> 1,09 (0,98-1,21) C <sub>min</sub> 1,10 (0,97-1,24) inducerea activității CYP3A de către carbamazepină și inhibarea CYP3A de către telaprevir	Este contraindicată administrarea concomitentă cu carbamazepină.
fenitoină*	↓ telaprevir ASC 0,53 (0,47-0,60) C <sub>max</sub> 0,68 (0,60-0,77) C <sub>min</sub> 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenitoină ASC 1,31 (1,15-1,49) C <sub>max</sub> 1,27 (1,09-1,47) C <sub>min</sub> 1,36 (1,21-1,53) inducerea activității CYP3A de către fenitoină și inhibarea CYP3A de către telaprevir	Este contraindicată administrarea concomitentă cu fenitoină.

fenobarbital	↓ telaprevir ↑ sau ↓ fenobarbital inducerea activității CYP3A de către fenobarbital și inhibarea CYP3A de către telaprevir	Este contraindicată administrarea concomitentă cu fenobarbital.
<b>ANTIDEPRESIVE</b>		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram ASC 0,65 (0,60-0,70) C <sub>max</sub> 0,70 (0,65-0,76) C <sub>min</sub> 0,58 (0,52-0,64) nu se cunoaște mecanismul	Nu se cunoaște relevanța clinică. Poate fi necesară creșterea dozelor atunci când este asociat cu telaprevir.
trazodonă	↑ trazodona inhibarea CYP3A	Utilizarea concomitentă poate determina evenimente adverse precum greață, amețeală, hipotensiune arterială și sincope. Dacă trazodona este administrată împreună cu telaprevir, asocierea trebuie utilizată cu prudență și trebuie avută în vedere reducerea dozei de trazodonă.
<b>ANTIDIABETICE</b>		
metformină	↑ inhibiția metformin de către MATE-1 și MATE2-K	Se recomandă monitorizarea clinică a eficacității și siguranței metformină, la inițierea sau întreruperea administrării INCIVO la pacienții care primesc tratament cu metformină. Poate fi necesară ajustarea dozei de metformină.
<b>ANTIEMETICE</b>		
domperidonă	↑ domperidonă inhibarea CYP3A	Trebuie evitată administrarea concomitentă de domperidonă și INCIVO (vezi pct. 4.4).
<b>ANTIFUNGICE</b>		
ketoconazol* itraconazol posaconazol voriconazol	↑ ketoconazol (200 mg) ASC 2,25 (1,93-2,61) C <sub>max</sub> 1,75 (1,51-2,03)  ↑ ketoconazol (400 mg) ASC 1,46 (1,35-1,58) C <sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,33)  ↑ telaprevir (împreună cu ketoconazol 400 mg) ASC 1,62 (1,45-1,81) C <sub>max</sub> 1,24 (1,10-1,41)  ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ sau ↓ voriconazol  Inhibarea CYP3A Din cauza multiplelor enzime implicate în metabolizarea voriconazol, este dificil de anticipat interacțiunea cu telaprevir.	Atunci când este necesară administrarea concomitentă, nu sunt recomandate doze mari de itraconazol (> 200 mg/zi) sau ketoconazol (> 200 mg/zi). Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică pentru itraconazol, posaconazol, și voriconazol. La administrarea de voriconazol și posaconazol au fost raportate prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor. La administrarea de ketoconazol s-a raportat prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Voriconazolul nu trebuie administrat la pacienții tratați cu telaprevir, cu excepția cazului în care evaluarea raportului beneficiu/risc justifică utilizarea acestuia.



<b>MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL GUTEI</b>		
colchicină	↑ colchicină inhibarea CYP3A	Pacienților cu insuficiență renală sau hepatică nu trebuie să li se administreze colchicină în asociere cu INCIVO, din cauza riscului de toxicitate a colchicinei. La pacienții cu funcție renală și hepatică normale, se recomandă întreruperea tratamentului cu colchicină iar durata tratamentului cu colchicină trebuie redusă, utilizându-se o doză redusă de colchicină.
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>		
rifabutină	↓ telaprevir ↑ rifabutină Inducerea activității CYP3A de către rifabutină, inhibarea CYP3A de către telaprevir	Telaprevir poate fi mai puțin eficient din cauza concentrațiilor scăzute. Utilizarea concomitentă de rifabutină și telaprevir nu este recomandată.
rifampicină*	↓ telaprevir ASC 0,08 (0,07-0,11) C <sub>max</sub> 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicină inducerea activității CYP3A de către rifampicină, inhibarea CYP3A de către telaprevir	Este contraindicată administrarea concomitentă de rifampicină și telaprevir.
<b>ANTIPSIHOTICE</b>		
quetiapină	Din cauza inhibării CYP3A de către telaprevir, concentrațiile de quetiapinei se așteaptă să crească.	Este contraindicată administrarea concomitentă de quetiapină și INCIVO, deoarece poate crește toxicitatea asociată quetiapinei. Concentrații plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă.
<b>BENZODIAZEPINE</b>		
alprazolam*	↑ alprazolam ASC 1,35 (1,23-1,49) C <sub>max</sub> 0,97 (0,92-1,03)	Nu se cunoaște relevanța clinică.
midazolam administrat parenteral*	↑ midazolam (intravenos) ASC 3,40 (3,04-3,79) C <sub>max</sub> 1,02 (0,80-1,31)	Administrarea concomitentă trebuie realizată într-o locație în care pot fi asigurate monitorizarea clinică și tratamentul medical adecvat în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită.
midazolam administrat oral*	↑ midazolam (p.o.) ASC 8,96 (7,75-10,35) C <sub>max</sub> 2,86 (2,52-3,25)	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de midazolam administrat parenteral, în special în cazul în care se administrează mai mult de o doză unică de midazolam.
triazolam administrat oral	↑ triazolam  inhibarea CYP3A	Este contraindicată administrarea concomitentă de midazolam sau triazolam pe cale orală în asociere cu telaprevir.
zolpidem (sedativ non-benzodiazepinic)*	↓ zolpidem ASC 0,53 (0,45-0,64) C <sub>max</sub> 0,58 (0,52-0,66) nu se cunoaște mecanismul	Nu se cunoaște relevanța clinică. Poate fi necesară creșterea dozei de zolpidem pentru menținerea eficacității.

<b>BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU</b>		
amlodipină*	↑ amlodipină ASC 2,79 (2,58-3,01) C <sub>max</sub> 1,27 (1,21-1,33) inhibarea CYP3A	Este necesară prudență și trebuie avută în vedere reducerea dozei de amlodipină. Se recomandă monitorizare clinică.
diltiazem felodipină nicardipină nifedipină nisoldipină verapamil	↑ blocante ale canalelor de calciu inhibarea CYP3A și/sau efect asupra transportului la nivel intestinal mediat de gp-P	Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
<b>ANTAGONIȘTI AI CCR5</b>		
maraviroc*	↑ maraviroc ASC <sub>12</sub> 9,49 (7,94-11,34) C <sub>max</sub> 7,81 (5,92-10,32) C <sub>12</sub> 10,17 (8,73-11,85) Concentrațiile telaprevir nu par să fie influențate de administrarea concomitentă a maraviroc (pe baza istoricului și a căii de eliminare a telaprevir).	Maraviroc 150 mg de două ori pe zi când este administrat concomitent cu telaprevir
<b>CORTICOSTEROIZI</b>		
<i>Sistemic</i> dexametazonă	↓ telaprevir inducerea activității CYP3A	Utilizarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al telaprevir. Prin urmare, această asocieră trebuie utilizată cu precauție sau trebuie luate în considerare alte alternative.
<i>Cu administrare pe cale inhalatorie/nazală</i> fluticazonă budesonidă	↑ fluticazonă ↑ budesonidă inhibarea CYP3A	Nu este recomandată administrarea concomitentă de fluticazonă sau budesonidă și telaprevir, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul de reacții adverse sistemice de tip corticosteroid.
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ENDOTELINEI</b>		
bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir inducerea activității CYP3A de către bosentan, inhibarea CYP3A și a polipeptidelor transportoare de anioni organici (PTAO) de către telaprevir	Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică.
<b>MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV (IP)</b>		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir ASC 0,80 (0,76-0,85) C <sub>max</sub> 0,79 (0,74-0,84) C <sub>min</sub> 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir ASC 1,17 (0,97-1,43) C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,98) C <sub>min</sub> 1,85 (1,40-2,44) inhibarea CYP3A de către telaprevir	Hiperbilirubinemia este frecventă în contextul acestei asocieri. Se recomandă monitorizarea clinică și de laborator pentru apariția hiperbilirubinemiei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir ASC 0,65 (0,61-0,69) C <sub>max</sub> 0,64 (0,61-0,67) C <sub>min</sub> 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir ASC 0,60 (0,57-0,63) C <sub>max</sub> 0,60 (0,56-0,64) C <sub>min</sub> 0,58 (0,52-0,63) Nu se cunoaște mecanismul	Nu se recomandă administrarea concomitentă de darunavir/ritonavir și telaprevir (vezi pct. 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir ASC 0,68 (0,63-0,72) C <sub>max</sub> 0,67 (0,63-0,71) C <sub>min</sub> 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir ASC 0,53 (0,49-0,58) C <sub>max</sub> 0,65 (0,59-0,70) C <sub>min</sub> 0,44 (0,40-0,50) Nu se cunoaște mecanismul	Nu se recomandă administrarea concomitentă de fosamprenavir/ritonavir și telaprevir (vezi pct. 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir ASC 0,46 (0,41-0,52) C <sub>max</sub> 0,47 (0,41-0,52) C <sub>min</sub> 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir ASC 1,06 (0,96-1,17) C <sub>max</sub> 0,96 (0,87-1,05) C <sub>min</sub> 1,14 (0,96-1,36) Nu se cunoaște mecanismul	Nu se recomandă administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir și telaprevir (vezi pct. 4.4).
<b>MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV: INHIBITORI AI REVERS TRANSCRIPTAZEI</b>		
efavirenz*	↓ telaprevir 1125 mg la interval de 8 ore (comparativ cu 750 mg la interval de 8 ore) ASC 0,82 (0,74-0,92) C <sub>max</sub> 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1125 mg la interval de 8 ore) ASC 0,82 (0,74-0,90) C <sub>max</sub> 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> 0,90 (0,81-1,01) Inducerea activității CYP3A de către efavirenz.	În cazul administrării concomitente trebuie utilizat telaprevir 1125 mg la interval de 8 ore (vezi pct. 4.4)
fumarat de tenofovir disoproxil *	↔ telaprevir ASC 1,00 (0,94-1,07) C <sub>max</sub> 1,01 (0,96-1,05) C <sub>min</sub> 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir ASC 1,30 (1,22-1,39) C <sub>max</sub> 1,30 (1,16-1,45) C <sub>min</sub> 1,41 (1,29-1,54) Efect asupra transportului la nivel intestinal mediat de gp-P	Este necesară monitorizarea clinică și de laborator susținută (vezi pct. 4.4).
abacavir zidovudină	nu sunt studiate	Efectul telaprevir asupra UDP-glucuroniltransferazei nu poate fi exclus și poate influența concentrațiile plasmatice ale abacavir și zidovudinei.

etravirină*	↓ telaprevir 750 mg la interval de 8 ore ASC 0,84 (0,71-0,98) C <sub>max</sub> 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirină (+TVR 750 mg la fiecare 8 ore) ASC 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> 0,97 (0,86-1,10)	Nu sunt necesare ajustări de doze în cazul administrării concomitente.
rilpivirină*	↓ telaprevir 750 mg la interval de 8 ore ASC 0,95 (0,76-1,18) C <sub>max</sub> 0,97 (0,79-1,21) C <sub>min</sub> 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirină (+TVR 750 mg la fiecare 8 ore) ASC 1,78 (1,44-2,20) C <sub>max</sub> 1,49 (1,20-1,84) C <sub>min</sub> 1,93 (1,55-2,41)	Nu sunt necesare ajustări de doze în cazul administrării concomitente.
<b>INHIBITORII DE INTEGRAZĂ</b>		
raltegravir	↔ telaprevir ASC 1,07 (1,00-1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,98-1,16) C <sub>min</sub> 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegravir ASC 1,31 (1,03-1,67) C <sub>max</sub> 1,26 (0,97-1,62) C <sub>min</sub> 1,78 (1,26-2,53)	Nu sunt necesare ajustări de doze în cazul administrării concomitente.
<b>INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI</b>		
atorvastatină*	↑ atorvastatină ASC 7,88 (6,82-9,07) C <sub>max</sub> 10,6 (8,74-12,85) inhibarea CYP3A și a PTAO de către telaprevir	Este contraindicată administrarea concomitentă de atorvastatină și telaprevir (vezi pct. 4.3)
fluvastatină pitavastatină pravastatină rosuvastatină	↑ Statine Inhibare a CYP3A și PTAO de către telaprevir	Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică. Vezi pct.4.3 pentru inhibitori ai reductazei HMG-CoA a căror administrare concomitentă cu INCIVO este contraindicată.
<b>CONTRACEPTIVE HORMONALE/ESTROGEN</b>		
etinilestradiol* noretindronă*	↓ etinilestradiol ASC 0,72 (0,69-0,75) C <sub>max</sub> 0,74 (0,68-0,80) C <sub>min</sub> 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindronă ASC 0,89 (0,86-0,93) C <sub>max</sub> 0,85 (0,81-0,89) C <sub>min</sub> 0,94 (0,87-1,00) Nu se cunoaște mecanismul	Trebuie utilizate metode de contracepție ne hormonale suplimentare atunci când contraceptivele hormonale sunt administrate concomitent cu telaprevir. Pacientele care utilizează estrogeni ca terapie de substituție hormonală trebuie monitorizate clinic pentru semne de deficit estrogenic. A se consulta pct. 4.4 și 4.6

<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
ciclosporină* tacrolimus* sirolimus	<p>↑ ciclosporină ASC 4,64 (3,90-5,51) C<sub>max</sub> 1,32 (1,08-1,60)</p> <p>↑ tacrolimus ASC 70,3 (52,9-93,4)** C<sub>max</sub> 9,35 (6,73-13,0)**</p> <p>↑ sirolimus</p> <p>↑ telaprevir</p> <p>**calculată pe baza informațiilor obținute cu doză redusă</p> <p>Inhibarea CYP3A, inhibarea proteinelor transportoare</p>	<p>Vor fi necesare reduceri importante ale dozei de imunosupresoare cu sau fără prelungirea intervalului dintre doze pentru a atinge concentrațiile plasmatice dorite. Atunci când se administrează concomitent cu telaprevir, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale imunosupresoarelor, a funcției renale și a reacțiilor adverse asociate imunosupresoarelor. Tacrolimus poate prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.4)</p>
<b>BETA-AGONIȘTI ADMINISTRĂȚI INHALATOR</b>		
salmeterol	<p>↑ salmeterol Inhibarea CYP3A</p>	<p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de salmeterol și telaprevir. Asocierea poate determina un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală (vezi pct. 4.4).</p>
<b>SECRETAGOGI AI INSULINEI</b>		
repaglinida	<p>↑ repaglinida Inhibare a PTAO de către telaprevir</p>	<p>Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică.</p>
<b>ANALGEZICE NARCOTICE</b>		
metadonă*	<p>↓ R-metadonă ASC 0,71 (0,66-0,76) C<sub>max</sub> 0,71 (0,66-0,76) C<sub>min</sub> 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>Fără efect asupra concentrațiilor de R-metadonă liberă</p> <p>Deplasarea metadonei de pe proteinele plasmatice</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de metadonă atunci când se inițiază administrarea concomitentă de telaprevir. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea clinică deoarece la unii pacienți ar putea fi necesară ajustarea dozei de metadonă în timpul tratamentului de întreținere.</p> <p>La administrarea de metadonă s-a raportat prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4). Monitorizarea ECG trebuie realizată la inițierea tratamentului și periodic în timpul tratamentului cu telaprevir.</p>
Buprenorfină*	<p>↔ buprenorfină ASC 0,96 (0,84-1,10) C<sub>max</sub> 0,80 (0,69-0,93) C<sub>min</sub> 1,06 (0,87-1,30)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de buprenorfină atunci când se administrează concomitent cu telaprevir.</p>

<b>INHIBITORI AI PDE-5</b>		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ inhibitori PDE-5 Inhibarea CYP3A	Nu este recomandată administrarea concomitentă de sildenafil sau vardenafil și telaprevir. Tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile poate fi utilizat cu prudență în doză unică care să nu depășească 10 mg în 72 de ore, și cu monitorizare crescută pentru decelarea evenimentelor adverse asociate tadalafil. Este contraindicată administrarea concomitentă de sildenafil sau tadalafil și telaprevir în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct.4.3).
<b>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</b>		
esomeprazol*	↔ telaprevir ASC 0,98 (0,91-1,05) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86-1,06)	Inhibitorii pompei de protoni se pot utiliza fără modificarea dozei.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea INCIVO la gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru a putea trage concluzii cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la om (vezi pct. 5.3). INCIVO nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

##### Contracepția la bărbați și femei

Deoarece INCIVO trebuie utilizat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, contraindicațiile și atenționările aplicabile acestor medicamente sunt valabile și în cazul tratamentului asociat.

Având în vedere necesitatea administrării asociate cu peginterferon alfa și ribavirină, pacientele aflate la vârsta fertilă cât și partenerii acestora, precum și pacienții de sex masculin și partenerii acestora trebuie să utilizeze 2 metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu INCIVO. După finalizarea tratamentului cu INCIVO, trebuie respectate recomandările referitoare la contracepție menționate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină, și așa cum este descris mai jos.

În timpul tratamentului cu INCIVO și timp de încă două luni după oprirea tratamentului cu INCIVO, contraceptivele non-hormonale se pot administra în continuare dar este posibil să nu fie suficiente (vezi pct. 4.5). În acest interval de timp, pacienții de sex feminin aflați la vârsta fertilă trebuie să utilizeze două metode contraceptive ne-hormonale eficiente. După două luni de la oprirea tratamentului cu INCIVO, contraceptivele hormonale pot fi din nou utilizate ca una din cele două metode contraceptive eficiente necesare.

Pentru informații suplimentare a se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină și peginterferon alfa.

##### Alăptarea

Telaprevir și metabolitul său principal se elimină în lapte șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă telaprevir se elimină în laptele uman. Din cauza potențialului de reacții adverse la sugarii alăptați ca urmare a tratamentului asociat cu INCIVO și peginterferon alfa și ribavirină, alăptarea trebuie întreruptă înainte de inițierea tratamentului. A se vedea, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

## Fertilitatea

INCIVO nu a avut niciun efect asupra fertilității sau fecundității la șobolani.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

INCIVO nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele INCIVO asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți tratați cu INCIVO s-au raportat sincopă și retinopatie și acestea trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pentru informații suplimentare a se consulta, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță general pentru INCIVO se bazează pe datele din studiile clinice de fază II și III (atât controlate, cât și necontrolate) care au inclus un număr de 3441 pacienți la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO, cât și pe rapoartele spontane după punerea pe piață.

INCIVO trebuie administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. A se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații privind reacțiile adverse asociate acestora.

Incidența reacțiilor adverse la medicament (RAM) cu intensitate cel puțin moderată ( $\geq$  grad 2) a fost mai mare în grupul de tratament cu INCIVO comparativ cu grupul placebo.

În timpul fazei de tratament cu INCIVO/placebo, cele mai frecvent raportate RAM cu severitate de cel puțin grad 2, raportate în grupul de tratament cu INCIVO (incidență  $\geq$  5,0%) au fost anemie, erupții cutanate tranzitorii, prurit, greață și diaree.

În timpul fazei de tratament cu INCIVO/placebo, cele mai frecvent raportate RAM având cel puțin gradul 3, raportate în grupul INCIVO (incidență  $\geq$  1,0%) au fost anemie, erupții cutanate tranzitorii, trombocitopenie, limfopenie, prurit și greață.

### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

RAM pentru INCIVO sunt prezentate în tabelul 3.

RAM sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq$  1/10), frecvente ( $\geq$  1/100 și  $<$  1/10), mai puțin frecvente ( $\geq$  1/1000 și  $<$  1/100) și rare ( $\geq$  1/10000 și  $<$  1/1000). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabelul 3: Reacții adverse la INCIVO (administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină) la pacienții cu infecție cu VHC, provenite din studiile clinice<sup>a</sup> și din experiența de după punerea pe piață</b>		
<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)</b>	<b>Categoria de frecvență</b>	<b>Reacții adverse la medicament Tratament asociat cu INCIVO, peginterferon alfa și ribavirină</b>
Infecții și infestări	Frecvente	Candidoză orală
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Trombocitopenie <sup>b</sup> , limfopenie <sup>b</sup>
Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperuricemie <sup>b</sup> , hipopotasemie <sup>b</sup>
	Mai puțin frecvente	Gută
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie, sincopă
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Retinopatie

Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree, vărsături, hemoroizi, proctalgie
	Frecvente	Prurit anal, rectoragie, fisură anală
	Mai puțin frecvente	Proctită, pancreatită
Tulburări hepato-biliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie <sup>b</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit, erupții cutanate tranzitorii
	Frecvente	Eczemă, edem facial, erupții cutanate exfoliative
	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată medicamentoasă însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), urticarie
	Rare	SSJ, TEN, eritem multiform
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Creșterea concentrațiilor creatininei plasmatice <sup>b</sup> , azotemie prerenală însoțită sau nu de insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edeme periferice, gust modificat al medicamentului.

<sup>a</sup> studiile clinice de fază II și III, controlate placebo (date coroborate), care au inclus 134 pacienți infectați cu VHC

<sup>b</sup> ratele de incidență se bazează pe ratele de raportare a evenimentelor adverse (suplimentar, vezi mai jos *Valori anormale ale parametrilor de laborator*)

În analiza studiului adițional, C211, profilul de siguranță al tratamentului asociat cu INCIVO 1125 mg, administrat de două ori pe zi, a fost similar cu profilul de siguranță la pacienții cu tratament asociat cu INCIVO 750 mg, administrat la interval de 8 ore. Nu au fost raportări noi de siguranță.

#### *Valori anormale ale parametrilor de laborator*

Valorile anormale ale parametrilor de laborator selectate, de intensitate cel puțin moderată ( $\geq$  grad 2) care reprezintă o agravare față de valoarea inițială și sunt considerate reacții adverse la pacienții infectați cu VHC și la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO din datele coroborate din studiile de fază II și III, controlate placebo, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

<b>Tabelul 4: Valorile anormale ale parametrilor de laborator selectate (DAIDS<sup>a</sup> grad <math>\geq</math> 2) care reprezintă o agravare față de valoarea inițială și sunt considerate reacții adverse la medicament observate la pacienții infectați cu VHC și la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO din datele coroborate din studiile de fază II și III, controlate placebo</b>				
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
Creștere <sup>b</sup>				
	acid uric	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ( $>$ 15,0 mg/dl)
	bilirubină	13,6% (1,6-2,5 x LSVN)	3,6% (2,6-5,0 x LSVN)	0,3% ( $>$ 5,0 x LSVN)
	colesterol total	15,4% (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0% ( $>$ 7,77 mmol/l $>$ 300 mg/dl)	NA
	Lipoproteine cu densitate mică	6,9% (4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5% ( $\geq$ 4,91 mmol/l $\geq$ 191 mg/dl)	NA
	creatinină	0,9% (1,4-1,8 x LSVN)	0,2% (1,9-3,4 x LSVN)	0% ( $>$ 3,4 x LSVN)



Scădere <sup>b</sup>				
	haemoglobină	27,0% (9,0-9,9 g/dl sau orice scădere 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl sau orice scădere ≥ 4,5 g/dl)	1,1% (< 7,0 g/dl)
	numărul de trombocite	24,4% (50000-99999/mm <sup>3</sup> )	2,8% (25000-49999/mm <sup>3</sup> )	0,2% (< 25000/mm <sup>3</sup> )
	numărul absolut de limfocite	13,1% (500-599/mm <sup>3</sup> )	11,8% (350-499/mm <sup>3</sup> )	4,8% (< 350/mm <sup>3</sup> )
	potasiu	1,6% (2,5-2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

NA = nu este cazul

<sup>a</sup> Tabelului Diviziei AIDS pentru Clasificarea severității evenimentelor adverse la adulți și copii și adolescenți (AIDS, versiunea 1.0, decembrie 2004) a fost folosit în seturile de date de laborator cumulate.

<sup>b</sup> Incidența a fost calculată în funcție de numărul de pacienți pentru fiecare parametru.

Majoritatea valorilor parametrilor de laborator revin la valorile observate în cazul peginterferon alfa și ribavirină până în săptămâna 24, cu excepția numărului de trombocite, care rămâne la valori mai mici decât cele observate în cazul peginterferon alfa și ribavirină până la săptămâna 48 (vezi pct. 4.4).

În timpul tratamentului cu INCIVO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină apar foarte frecvent creșteri ale concentrațiilor serice ale acidului uric. De regulă, după terminarea tratamentului cu INCIVO, concentrațiile acidului uric scad în următoarele 8 săptămâni și sunt comparabile cu cele observate la pacienții tratați numai cu peginterferon alfa și ribavirină.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### *Erupții cutanate tranzitorii*

Erupții cutanate tranzitorii severe, potențial amenințătoare de viață și fatale au fost raportate la tratamentul asociat cu INCIVO, incluzând DRESS, SJS și TEN (vezi pct. 4.4). În studiile de fază II și III controlate placebo, incidența generală și severitatea erupțiilor cutanate tranzitorii au crescut atunci când INCIVO a fost administrat concomitent cu peginterferon alfa și ribavirină. În timpul tratamentului cu INCIVO, erupțiile cutanate tranzitorii (de toate gradele) au fost raportate la 55% dintre pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO și la 33% dintre pacienții la care s-a administrat peginterferon alfa și ribavirină.

Peste 90% dintre erupțiile cutanate tranzitorii au avut severitate ușoară sau moderată. Erupțiile cutanate tranzitorii raportate în timpul tratamentului asociat cu INCIVO au fost evaluate ca fiind erupții cutanate pruriginoase, eczematoase caracteristice și au implicat mai puțin de 30% din suprafața corpului. Jumătate din cazurile de erupții cutanate tranzitorii au debutat în primele 4 săptămâni de tratament, însă erupțiile cutanate tranzitorii pot să apară în orice moment în timpul tratamentului asociat cu INCIVO. Nu este necesară întreruperea tratamentului asociat cu INCIVO în cazul apariției de erupții cutanate tranzitorii ușoare și moderate.

Vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind monitorizarea erupțiilor cutanate tranzitorii și întreruperea administrării INCIVO, ribavirinei și interferonului alfa. Pacienții care prezintă erupții cutanate tranzitorii ușoare până la moderate trebuie monitorizați pentru semne ale progresiei; cu toate acestea, progresia a fost rară (mai puțin de 10%). În studiile clinice, la majoritatea pacienților s-au administrat antihistaminice și corticosteroizi topici. Ameliorarea erupțiilor cutanate tranzitorii se produce după încheierea sau întreruperea administrării INCIVO; cu toate acestea, pot fi necesare mai multe săptămâni pentru dispariția erupțiilor cutanate.

##### *Anemie*

În cadrul studiilor de fază II și III controlate placebo, anemia (de toate gradele) a fost raportată la 32,1% dintre pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO și la 14,8% dintre pacienții la care s-a administrat peginterferon alfa și ribavirină. Reducerea dozei de ribavirină a fost utilizată pentru tratamentul anemiei. La 21,6% dintre pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu

INCIVO a fost necesară reducerea dozei de ribavirină din cauza anemiei, comparativ cu 9,4% dintre pacienții tratați numai cu peginterferon alfa și ribavirină. În general, nu a fost permisă utilizarea de stimulante ale eritropoiezei (SE), și au fost utilizate numai la 1% dintre pacienți din studiile clinice de fază II și III. În studiile clinice de fază II și III controlate placebo, în timpul fazei de tratament cu INCIVO/placebo, transfuziile sanguine au fost raportate la 2,5% dintre pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu INCIVO și la 0,7% dintre pacienții la care s-au administrat numai peginterferon alfa și ribavirină. Ratele de transfuzii sanguine pe întreaga durată a studiului au fost de 4,6% și, respectiv 1,6%. În cadrul studiilor de fază II și III controlate placebo, 1,9% dintre pacienți au întrerupt doar INCIVO din cauza anemiei, iar 0,9% dintre pacienți au întrerupt tratamentul asociat cu INCIVO din cauza anemiei, comparativ cu 0,5% dintre cei tratați numai cu peginterferon alfa și ribavirină (vezi pct. 4.4).

#### *Semne și simptome anorectale*

În cadrul studiilor clinice, majoritatea acestor evenimente (de exemplu hemoroizi, disconfort anorectal, prurit anal și arsuri rectale) au fost de intensitate ușoară până la moderată, foarte puțin ducând la întreruperea tratamentului și au dispărut după terminarea tratamentului cu INCIVO.

#### Pacienți cu infecție asociată cu HIV-1

Profilul general de siguranță al INCIVO la pacienții cu infecție VHC asociată cu infecție HIV, (cărora fie nu li s-a administrat tratament antiretroviral fie au primit tratament anti-retroviral) a fost similar cu profilul de siguranță al INCIVO la pacienții cu monoinfecție cu VHC, cu excepția pacienților din grupul de tratament cu atazanavir/ritonavir care au avut frecvent o creștere tranzitorie a concentrației plasmatice a bilirubinei indirecte (inclusiv de gradul 3 și 4) în săptămâna a 2-a de tratament, revenind la valoarea inițială până la săptămâna a 12-a de tratament (vezi pct. 4.4).

#### Pacienți cu transplant hepatic, fără ciroză

Profilul general de siguranță al INCIVO la pacienții cu infecție VHC-1 netratați anterior sau tratați anterior care au fost beneficiarii unui transplant hepatic și urmau un tratament stabil cu imunosupresoarele tacrolimus sau ciclosporină A, a fost, în general, similar cu profilul de siguranță al INCIVO la pacienții fără istoric de transplant hepatic, deși anemia a fost raportată mai frecvent (55,4% comparativ cu 32,1% din datele cumulate privind siguranța din faza 2-3) în timpul fazei de tratament cu INCIVO. Pentru managementul anemiei, la inițierea tratamentului cu INCIVO a fost utilizată o doză inițială mai mică de ribavirină (600 mg/zi); în timpul fazei generale de tratament, doza de ribavirină a fost redusă suplimentar la 36,5% dintre pacienți, la 41,9% s-au administrat FSE și la 21,6% s-au făcut transfuzii de sânge (vezi pct. 4.4 și 4.5, Imunosupresoare).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea INCIVO la copiii și adolescenții cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului** raportării de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)\*.

## **4.9 Supradozaj**

Cea mai mare doză documentată de INCIVO este de 1875 mg administrată la interval de 8 ore timp de 4 zile la voluntari sănătoși. În studiul respectiv, următoarele evenimente adverse frecvente au fost raportate mai frecvent pentru doza de 1875 mg administrată la interval de 8 ore, comparativ cu doza de 750 mg administrată la interval de 8 ore: greață, cefalee, diaree, apetit alimentar scăzut, disgeuzie și vărsături.

Nu este disponibil un antidot specific pentru supradozajul cu INCIVO. Tratamentul supradozajului cu INCIVO constă în măsuri suportive generale, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea

stării clinice a pacientului. Dacă este indicat, eliminarea substanței active neabsorbite se poate realiza prin inducerea emezei sau lavaj gastric. Lavajul gastric trebuie efectuat doar dacă poate fi realizat în prima oră de la ingestie. Administrarea de cărbune activat poate fi, de asemenea, folosită pentru a ajuta la îndepărtarea substanței active neabsorbite.

Nu se cunoaște dacă telaprevir este dializabil prin dializă peritoneală sau hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AE11.

#### Mecanism de acțiune

Telaprevir este un inhibitor al serin proteazei VHC NS3•4A, care este esențială pentru replicarea virală.

#### Studii in vitro

##### *Activitatea telaprevir împotriva VHC*

La un test replicon pentru VHC subtipul 1b, valoarea  $CI_{50}$  a telaprevir împotriva tipului sălbatic de VHC a fost de 0,354  $\mu$ M, similară cu valoarea  $CI_{50}$  de 0,28  $\mu$ M obținută la un test pentru subtipul 1a de virus.

##### *Rezistență*

Tulpinile de VHC asociate cu eșec virusologic în timpul tratamentului sau cu recădere au fost evaluate prin tehnologie de mutagenză dirijată pe locație în cadrul testului replicon.

Tulpinile V36A/M, T54A/S, R155K/T și A156S au conferit nivele mai mici de rezistență *in vitro* la telaprevir (creștere de 3 până la de 25 ori a  $CI_{50}$  pentru telaprevir), iar tulpinile A156V/T și V36M + R155K au conferit nivele mai mari de rezistență *in vitro* la telaprevir (o creștere de > 25 ori a  $CI_{50}$  pentru telaprevir). Tulpinile replicon generate de secvențele derivate de la pacienți au demonstrat rezultate similare.

Capacitatea de replicare *in vitro* a tulpinilor rezistente la telaprevir a fost mai mică decât cea a virusului de tip sălbatic.

##### *Rezistență încrucișată*

Tulpinile rezistente la telaprevir au fost testate pentru rezistență încrucișată la inhibitorii de protează reprezentativi în sistemul de replicon VHC. Repliconii cu substituții unice în poziția 155 sau 156 și tulpinile cu substituții duble în pozițiile 36 și 155 au demonstrat rezistență încrucișată la toți inhibitorii de protează testați cu o gamă largă de sensibilitate. Toate tulpinile rezistente la telaprevir studiate au rămas complet sensibile la interferon alfa, ribavirină și inhibitori nucleozidici și non-nucleozidici ai polimerazei VHC reprezentativi în sistemul replicon. Nu există date clinice privind tratamentul pacienților care au înregistrat eșec terapeutic în urma tratamentului cu inhibitori ai proteazei VHC NS3-4A, precum telaprevir, și nici nu există date referitoare la administrarea de cicluri terapeutice repetate cu telaprevir.

##### Studii clinice virusologice

În studiile clinice de fază II și III efectuate cu telaprevir, numărul pacienților netratați anterior și al celor care au avut eșec la tratamentul anterior, care au avut la inițierea tratamentului tulpini rezistente la telaprevir (pretratament) a fost scăzut (V36M, T54A și R155K < 1% și T54S 2,7%). Prezența la inițierea a mutațiilor de rezistență la telaprevir nu împiedică tratamentul cu succes efectuat cu telaprevir, peginterferon alfa și ribavirină. Impactul tulpinilor predominant rezistente la telaprevir la inițiere este probabil maxim la pacienții cu răspuns slab la interferon, cum sunt pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior.

Un total de 215 pacienți din 1169 tratați cu schema de tratament T12/PR în cadrul unui studiu clinic de fază III au înregistrat eșec virusologic în timpul tratamentului (n = 125) sau recădere (n = 90). Pe baza analizelor de secvențiere populațională a VHC la acești 215 pacienți, apariția tulpinilor de VHC rezistente la telaprevir a fost determinată la 105 (84%) cazuri de eșec virusologic și la 55 (61%) cazuri de recădere, și virusul de tip sălbatic a fost detectat la 15 (12%) cazuri de eșec virusologic și la 24 (27%) cazuri de recădere. Datele de secvențiere a VHC nu au fost disponibile în cazul a 16 (7%) pacienți. Analizele de secvențiere a tulpinilor rezistente la telaprevir a identificat substituții în 4 poziții în regiunea proteazei NS3-4A, concordante cu mecanismul de acțiune al telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T și A156S/T/V). În studiul clinic de fază III, C211, nu a fost nicio diferență între tipul tulpinilor noi la pacienții cărora li s-a administrat telaprevir 1125 mg de două ori pe zi comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat telaprevir 750 mg la interval de 8 ore. În ambele grupuri de tratament procente similare de pacienți au prezentat tulpini rezistente la telaprevir la momentul eșecului. Eșecul virusologic în timpul tratamentului în cursul administrării telaprevir a fost predominant asociat cu tulpini virale cu rezistență crescută, iar recăderea a fost predominant asociată cu tulpini virale cu rezistență mai scăzută sau cu virus de tip sălbatic.

Pacienții cu genotipul VHC de tip 1a au avut predominat tulpini combinate sau unice de V36M și R155K, în timp ce pacienții cu genotipul VHC de tip 1b au avut predominat tulpini V36A, T54A/S și A156S/T/V. Această diferență este probabil datorată unei bariere genetice mai puțin nice față de substituția V36M și R155K, pentru genotipul 1b decât pentru genotipul 1a. Printre pacienții tratați cu telaprevir, eșecul virusologic în timpul tratamentului fost mai frecvent la pacienții cu genotipul 1a comparativ cu cei cu genotipul 1b și mai frecvent la pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior comparativ cu alte grupe de pacienți (pacienți netratați anterior, pacienți cu recădere la tratamentul anterior, pacienți care au răspuns parțial la tratamentul anterior; vezi pct. 5.1, Experiență clinică, Eficacitatea la pacienții adulți tratați anterior).

Profilul de rezistență observat în Studiul HPC3008 la pacienți cu co-infecție cu VHC/HIV-1 a fost similar profilului de rezistență observat la pacienții cu monoinfecție cu VHC.

Profilul de rezistență observat în studiul HPC3005 la pacienți cu infecție VHC-1 netratați anterior sau tratați anterior care au fost beneficiarii unui transplant hepatic și urmau un tratament stabil cu imunosupresoarele tacrolimus sau ciclosporină A, a fost similar cu profilul de rezistență la pacienții cu infecție VHC, fără transplant hepatic.

Analizele de urmărire a pacienților tratați cu INCIVO care nu au obținut un RVS au arătat că populația de virus de tip sălbatic a crescut, iar populația de tulpini rezistente la telaprevir a devenit nedetectabilă în timp după încheierea tratamentului cu telaprevir. În analiza combinată a studiilor 108, 111 și C206 de fază III, la 255 de pacienții netratați anterior și pacienți tratați anterior care au dezvoltat tulpini virale rezistente la telaprevir în timpul tratamentului, 152 (60%) de pacienții nu au mai avut tulpini rezistente detectate prin secvențializare populațională (perioadă mediană de urmărire de 10 luni). Din rețelele 393 tulpini rezistente detectate la cei 255 de pacienții, următoarele variante nu au mai fost detectate: 68% din NS3-36, 84% din NS3-54, 59% din NS3-155, 86% din NS3-156 și 52% din NS3-36M + NS3-155K.

Într-un studiu de urmărire a 98 pacienții netratați anterior și pacienții cu eșec la tratamentul anterior, la care s-a administrat o schemă terapeutică pe bază de INCIVO în cadrul unui studiu de fază II sau fază III și care nu au obținut RVS, tulpinile rezistente la telaprevir nu au mai fost detectate la 85% (83/98) dintre pacienți (perioadă mediană de urmărire de 27,5 luni). Analiza de secvențiere clonală a unui subgrup de pacienți care au avut VHC de tip sălbatic prin secvențializare populațională (n = 20), care a comparat frecvența de apariție a tulpinilor rezistente înainte de inițierea tratamentului cu telaprevir și în perioada de urmărire, a demonstrat că populația de tulpini de VHC rezistente la toți pacienții a revenit la nivelele de dinaintea tratamentului. Timpul median necesar pentru ca tulpinile rezistente la telaprevir să fie nedetectabile prin secvențializare populațională a fost mai lung în cazul tulpinilor NS3-36 (6 luni), NS3-155 (9 luni) și NS3-36M + NS3-155K (12 luni), observate predominant la pacienții cu genotip 1a față de tulpinile NS3-54 (2 luni) și NS3-156 (3 luni) observate predominant la pacienții cu genotip 1b.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța INCIVO la pacienții cu hepatită cronică C genotipul 1 au fost evaluate în patru studii de fază III: 3 dintre acestea la pacienți netratați anterior și un studiu la pacienții tratați anterior (pacienți cu recădere, pacienți cu răspuns parțial și pacienți fără răspuns la tratamentul anterior). Pacienții din aceste studii, 108, 111 și C216, au avut boală hepatică compensată, ARN-VHC detectabil și modificări histopatologice hepatice caracteristice hepatitei cronice C. Cu excepția cazurilor în care a fost altfel indicat, INCIVO a fost administrat în doze de 750 mg la interval de 8 ore; doza de peginterferon alfa-2a a fost de 180 μg/săptămână și doza de ribavirină a fost de 1000 mg/zi (pentru pacienți cu greutate corporală < 75 kg) sau de 1200 mg/zi (pentru pacienți cu greutate corporală ≥ 75 kg). Concentrațiile plasmatice ale ARN-VHC au fost măsurate folosind testul COBAS® TaqMan® VHC (versiunea 2.0), pentru utilizare cu High Pure System. Testul a avut o limită inferioară de determinare cantitativă de 25 UI/ml.

În descrierea rezultatelor studiilor de fază III, pentru studiile 108, 111 și C216, RVS, considerat vindecare virusologică, a fost definit pe baza evaluării ARN-VHC în fereastra de vizită la săptămâna 72 a studiului, folosind ultima măsurătoare din această perioadă. În cazul în care datele pentru fereastra din săptămâna 72 lipsesc, ultima dată folosită pentru colectarea ARN-VHC a fost la săptămâna 12. Suplimentar, limita de cuantificare de 25 UI/ml a fost utilizată pentru a determina RVS.

În descrierea rezultatelor studiului de fază III, pentru studiul C211, HPC3008 și HPC3006, RVS12, considerat vindecare virusologică a fost definit pe baza evaluării ARN-VHC cu valoare sub limita de cuantificare (25 UI/ml), folosind ultima măsurătoare în fereastra de vizită la 12 săptămâni după finalul planificat al tratamentului.

### Eficacitatea la pacienții adulți netratați anteriori

#### *Studiul C211*

Studiul C211 a fost un studiu de fază III, randomizat, deschis, efectuat la pacienți netratați anterior, randomizați în două grupuri de tratament: INCIVO 750 mg la interval de 8 ore [T12 (la 8 ore)/PR] sau INCIVO 1125 mg de două ori pe zi [T12 (2x/zi)/PR] în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină. Obiectivul primar a fost demonstrarea noninferiorității administrării INCIVO de două ori pe zi [T12 (2x/zi)/PR] comparativ cu administrarea la interval de 8 ore [T12 (la 8 ore)/PR]. Tuturor pacienților li s-a administrat, timp de 12 săptămâni, tratament cu INCIVO asociat cu peginterferon alfa-2a și ribavirină. La săptămâna 12, tratamentul cu INCIVO s-a terminat și pacienții au continuat tratamentul cu peginterferon alfa-2a și ribavirină. Durata totală de tratament a fost stabilită pe baza răspunsului virusologic individual al pacienților. Dacă un pacient a atins valoarea ARN-VHC nedetectabilă (virus nedetectat) la săptămâna 12, durata totală a tratamentului a fost de 24 de săptămâni. În caz contrar, durata totală a tratamentului a fost de 48 de săptămâni.

Vârsta mediană a celor 740 de pacienți înrolați a fost de 51 de ani (variind între 18 și 70 de ani); 60% dintre pacienți au fost bărbați; 21% au avut un indice de masă corporală ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; 5% au fost de culoare neagră; 2% au fost asiatici; 85% au avut valoarea inițială ARN-VHC ≥ 800000 UI/ml, 15% au avut fibroză în punte; 14% au avut ciroză; 57% au fost cu VHC genotip 1a și 43% genotip 1b.

Rata RVS12 pentru grupul T12 (2x/zi)/PR a fost 74% (274/369) comparativ cu 73% (270/371) în grupul T12 (la 8 ore)/PR, interval de încredere 95%: -4,9%, 12,0%. Limita inferioară a ÎI 95% (-4,9%) a fost mai mare decât limita predeterminată de noninferioritate de -11%, prin urmare a fost demonstrată noninferioritatea administrării T12 (2x/zi)/PR comparativ cu T12 (la 8 ore)/PR. Tabelul 5 indică ratele de răspuns pentru grupul T12 (2x/zi)/PR și pentru grupul T12 (la 8 ore)/PR.

<b>Tabelul 5: Rate de răspuns: Studiul C211</b>		
<b>Rezultatul tratamentului</b>	<b>T12 (2x/zi)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12 (la 8 ore)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>RVS12</b>	74% (274/369)	73% (270/371)
ARN-VHC nedetectabil (virus nedetectat) la săpt.4 <sup>a</sup>	69% (256/369)	67% (250/371)
ARN-VHC nedetectabil (virus nedetectat) la săptămânile 4 și 12	66% (244/369)	63% (234/371)
RVS la pacienți cu ARN-VHC nedetectabil (virus nedetectat) la săptămânile 4 și 12	89% (218/244)	89% (209/234)
RVS la pacienți care nu au avut ARN-VHC nedetectabil (virus nedetectat) la săptămânile 4 și 12	45% (56/125)	45% (61/136)
<b>Pacienți fără RVS</b>	26% (95/369)	27% (101/371)
Eșec virusologic în cursul tratamentului <sup>b</sup>	10% (38/369)	10% (36/371)
Recădere <sup>c</sup>	8% (23/300)	8% (19/293)
Altele <sup>d</sup>	9% (34/369)	12% (46/371)

T12 (2x/zi)/PR: INCIVO 1125 mg, administrat de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 sau 48 de săptămâni;

T12 (la 8 ore)/PR: INCIVO 750 mg, la interval de 8 ore, timp de 12 săptămâni cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 sau 48 de săptămâni

<sup>a</sup> Pacienți cu durata totală de tratament planificată de 24 de săptămâni.

<sup>b</sup> Eșecul virusologic în cursul tratamentului include pacienți care au îndeplinit regula definită în protocol de stopare virusologică și/sau creșterea viremiei

<sup>c</sup> Recăderea a fost definită ca mai puțin de 25 UI/ml la terminarea planificată a tratamentului urmată de ARN-VHC  $\geq$  25 UI/ml la ultima observație în fereastra de urmărirea a RVS. Valoarea denominatorului la calcularea ratei recăderii reprezintă numărul de pacienți cu răspuns la finalul tratamentului (ARN-VHC < 25 UI/ml).

<sup>d</sup> Altele includ pacienții cu ARN-VHC detectabil la finalul planificat al tratamentului, fără creșterea viremiei și pacienți fără evaluarea RVS în perioada de urmărire planificată.

Tabelul 6 arată ratele RVS ale genotipului IL28B și stadiul fibrozei hepatice la momentul inițial.

<b>Tabelul 6: Ratele RVS ale subgrupurilor de pacienți: Studiul C211</b>		
<b>Subgrupul</b>	<b>T12 (2x/zi)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12 (la 8 ore)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>Genotip IL28B</b>		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
<b>Fibroza hepatică la momentul inițial</b>		
Fără fibroză sau cu fibroză minimală	80% (138/172)	79% (140/177)
Fibroza portală	79% (75/95)	80% (68/85)
Fibroză în punte	67% (32/48)	64% (38/59)
Ciroză	54% (29/54)	49% (24/49)

T12 (2x/zi)/PR: INCIVO 1125 mg, administrat de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 sau 48 de săptămâni;

T12 (la 8 ore)/PR: INCIVO 750 mg, la interval de 8 ore, timp de 12 săptămâni cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 sau 48 de săptămâni

#### Studiul 108 (ADVANCE)

Studiul 108 a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat placebo, efectuat la pacienți netratați anterior. INCIVO a fost administrat în primele 8 săptămâni de tratament (schema de terapeutică T8/PR) sau în primele 12 săptămâni de tratament (schema terapeutică T12/PR) în asocieră cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 sau 48 de săptămâni. Pacienților care au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 li s-a administrat un tratament

cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 de săptămâni, iar pacienților care nu au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 li s-a administrat un tratament cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni. Schema terapeutică în grupul de control (Pbo/PR) a avut o durată fixă de tratament de 48 de săptămâni, cu placebo în loc de telaprevir în primele 12 săptămâni și peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni.

Cei 1088 de pacienți incluși în studiu au avut o vârstă mediană de 49 de ani (variind între: 18 și 69 ani); 58% dintre pacienți au fost bărbați; 23% au avut un indice de masă corporală  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 9% au fost de culoare; 11% au fost hispanici sau latini; 77% au avut valori ale ARN-VHC  $\geq 800000 \text{ UI/ml}$  la inițierea tratamentului; 15% au avut fibroză în punte; 6% au avut ciroză hepatică; 59% au avut VHC genotip 1a și 40% au avut VHC genotip 1b.

Rata RVS pentru grupul T8/PR a fost de 72% (261/364) ( $P < 0,0001$  comparativ cu grupul Pbo/PR48). Tabelul 7 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile recomandate T12/PR și Pbo/PR48.

Rezultatul tratamentului	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
<b>RVS<sup>a</sup></b>	79% (285/363) (74%, 83%) <sup>b</sup>	46% (166/361) (41%, 51%) <sup>b</sup>
<b>ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 (eRVR)</b>	58% (212/363)	8% (29/361)
RVS la pacienții cu eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
<b>Fără eRVR</b>	42% (151/363)	92% (332/361)
RVS la pacienții fără eRVR	40% (90/151)	42% (139/332)
<b>ARN-VHC &lt; 25 UI/ml la sfârșitul tratamentului</b>	82% (299/363)	62% (225/361)
<b>Recădere</b>	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 sau 48 de săptămâni; Pbo/PR: placebo timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni

<sup>a</sup>  $P < 0,0001$ ; T12/PR comparat cu Pbo/PR48. Diferența în ceea ce privește ratele de RVS (interval de încredere 95%) între grupurile T12/PR și Pbo/PR48 a fost de 33 (26, 39).

<sup>b</sup> Interval de încredere 95%

Ratele de RVS au fost mai mari (diferența absolută de cel puțin 28%) pentru grupul T12/PR decât pentru grupul Pbo/PR48 în cadrul subgrupurilor în funcție de sex, vârstă, rasă, etnie, indice de masă corporală, subtipul genotipului VHC, valorile inițiale ale ARN-VHC ( $< 800000$ ,  $\geq 800000 \text{ UI/ml}$ ) și gradul fibrozei hepatice. Tabelul 8 prezintă ratele de RVS pentru subgrupele de pacienți.

Subgrup	T12/PR	Pbo/PR
Bărbați	78% (159/166/214)	46% (97/211)
Vârsta 45 până la $\leq 65$ ani	73% (157/214)	39% (85/216)
Pacienți de culoare	62% (16/26)	29% (8/28)
Hispanici și latini	77% (27/35)	39% (15/38)
IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	73% (56/77)	44% (38/87)
Valori inițiale ARN-VHC $\geq 800000 \text{ UI/ml}$	77% (215/281)	39% (109/279)
VHC genotip 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
VHC genotip 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibroză hepatică la momentul inițial		
Absența fibrozei, fibroză minimă sau fibroză portală	82% (237/290)	49% (140/288)
Fibroză în punte	63% (33/52)	35% (18/52)

Ciroză	71% (15/21)	38% (8/21)
--------	-------------	------------

T12/PR: INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 sau 48 de săptămâni;  
Pbo/PR: placebo timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni

### Studiul 111 (ILLUMINATE)

Studiul 111 a fost studiu de fază III, randomizat, deschis, care a inclus pacienți netratați anterior. Studiul a fost conceput pentru a compara ratele de RVS la pacienți cu ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 care au fost tratați cu INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 de săptămâni (schema terapeutică T12/PR24) sau 48 de săptămâni (schema terapeutică T12/PR48). Pacienții cu ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 au fost repartizați randomizat la săptămâna 20 să li se administreze tratament cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 de săptămâni sau 48 de săptămâni. Obiectivul principal a fost evaluarea non-inferiorității, utilizând o marjă statistică de -10,5% a schemei terapeutice de 24 de săptămâni comparativ cu schema terapeutică cu durata de 48 de săptămâni la pacienții cu ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12.

Cei 540 de pacienți incluși în studiu au avut o vârstă mediană de 51 de ani (variind între 19 și 70 ani); 60% dintre pacienți au fost bărbați; 32% au avut un indice de masă corporală  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 14% au fost de culoare; 10% au fost hispanici sau latini; 82% au avut valori inițiale ale ARN-VHC  $> 800000 \text{ UI/ml}$ ; 16% au avut fibroză în punte; 11% au avut ciroză hepatică; 72% au avut VHC genotip 1a și 27% au avut VHC genotip 1b.

Un număr total de 352 (65%) pacienți au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12. Tabelul 9 prezintă ratele de răspuns. La pacienții care au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12, nu au existat beneficii suplimentare pentru prelungirea tratamentului cu peginterferon alfa-2a și ribavirină la 48 de săptămâni (diferența între ratele de RVS de 2%; interval de încredere 95%: -4%, 8%).

Rezultatul tratamentului	Pacienții cu ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12		T12/PR Toți pacienții <sup>a</sup> N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
RVS <sup>a</sup>	92% (149/162) (87%, 96%) <sup>b</sup>	90% (144/160) (84%, 94%) <sup>b</sup>	74% (398/540) (70%, 77%) <sup>b</sup>
ARN-VHC $< 25 \text{ UI/ml}$ la sfârșitul tratamentului	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Recădere	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 de săptămâni;

T12/PR48: INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni;

<sup>a</sup> Toți pacienții includ cei 322 pacienți cu ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 și alți 218 pacienți tratați în studiu (118 care nu au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 și 100 pacienți care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 20, când a avut loc repartizarea randomizată)

<sup>b</sup> Interval de încredere 95%

Ratele de RVS la pacienții de culoare au fost de 62% (45/73). Tabelul 10 prezintă RVS în funcție de gradul fibrozei hepatice la inițierea tratamentului.



<b>Tabelul 10: Ratele de RVS în funcție de gradul fibrozei hepatice la inițierea tratamentului: Studiul 111</b>			
<b>Subgrup</b>	<b>Pacienții cu ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12</b>		<b>T12/PR Toți pacienții<sup>a</sup></b>
	<b>T12/PR24</b>	<b>T12/PR48</b>	
Absența fibrozei, fibroză minimă sau fibroză portală	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Fibroză în punte	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Ciroză	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 24 de săptămâni;  
T12/PR48: INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni;

<sup>a</sup> Toți pacienții includ cei 322 pacienți cu ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 și alți 218 pacienți tratați în studiu (118 care nu au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 și 100 pacienți care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 20, când a avut loc repartizarea randomizată).

### Eficacitatea la pacienții adulți tratați anterior

#### *Studiul C216 (REALIZE)*

Studiul C216 a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, care a inclus pacienți care nu au obținut RVS cu un tratament anterior cu peginterferon alfa-2a și ribavirină sau peginterferon alfa-2b și ribavirină. Studiul a inclus pacienți cu recădere la tratamentul anterior (pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului cu scheme terapeutice pe bază de interferon pegilat, dar cu ARN-VHC detectabil după 24 de săptămâni de urmărire a tratamentului) și care nu au răspuns la tratamentul anterior (pacienți care nu au avut valori nedetectabile de ARN-VHC în timpul sau la sfârșitul unui ciclu terapeutic anterior cu durată de cel puțin 12 săptămâni). Pacienții care nu au răspuns la tratament au inclus 2 subgrupe: cu răspuns parțial la tratamentul anterior (o reducere mai mare decât sau egal cu 2 log<sub>10</sub> a ARN-VHC la săptămâna 12, dar care nu au atins valori nedetectabile ale ARN-VHC la sfârșitul tratamentului cu peginterferon și ribavirină) și pacienți fără răspuns la tratamentul anterior (o reducere mai mică de 2 log<sub>10</sub> a ARN-VHC la săptămâna 12 a tratamentul anterior cu peginterferon și ribavirină).

Pacienții i au fost repartizați randomizat în raport de 2:2:1 în unul din cele trei grupe de tratament: inițiere simultană (T12/PR48): INCIVO din ziua 1 până la săptămâna 12; inițiere întârziată (T12(DS)/PR48): INCIVO de la săptămâna 5 până la săptămâna 16; Pbo/PR48: placebo până la săptămâna 16. Toate schemele terapeutice au avut o durată de 48 de săptămâni de tratament cu peginterferon alfa-2a și ribavirină.

Cei 662 de pacienți incluși în studiu au avut o vârstă mediană de 51 de ani (variind între: 21 și 70 ani); 70% dintre pacienți au fost bărbați; 26% au avut un indice de masă corporală  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 5% au fost de culoare; 11% au fost hispanici sau latini; 89% au avut valori inițiale ale ARN-VHC > 800000 UI/mL; 22% au avut fibroză în punte; 26% au avut ciroză hepatică; 54% au avut VHC genotip 1a și 46% au avut VHC genotip 1b.

Ratele de RVS pentru grupul T12(DS)/PR au fost de 88% (124/141) pentru pacienții cu recădere la tratamentul anterior, 56% (27/48) pentru pacienții cu răspuns parțial la tratamentul anterior și 33% (25/75) pentru pacienții fără răspuns la tratamentul anterior. Tabelul 11 prezintă ratele de răspuns pentru brațul cu inițierea simultană recomandată (T12/PR48) și brațul Pbo/PR48.

<b>Tabelul 11: Rate de răspuns: Studiul C216</b>		
<b>Rezultatul tratamentului</b>	<b>T12/PR48 % (n/N)</b>	<b>Pbo/PR48 % (n/N)</b>
<b>RVS</b>		
Pacienți cu recădere la tratamentul anterior <sup>a</sup>	84% (122/145) (77%, 90%) <sup>b</sup>	22% (15/68) (13%, 34%) <sup>b</sup>

Pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior <sup>a</sup>	61% (30/49) (46%, 75%) <sup>b</sup>	15% (4/27) (4%, 34%) <sup>b</sup>
Pacienți fără răspuns la tratamentul anterior <sup>a</sup>	31% (22/72) (20%, 43%) <sup>b</sup>	5% (2/37) (1%, 18%) <sup>b</sup>
<b>ARN-VHC &lt; 25 UI/ml la sfârșitul tratamentului</b>		
Pacienți cu recădere la tratamentul anterior	87% (126/145)	63% (43/68)
Pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior	73% (36/49)	15% (4/27)
Pacienți fără răspuns la tratamentul anterior	39% (28/72)	11% (4/37)
<b>Recădere</b>		
Pacienți cu recădere la tratamentul anterior	3% (4/126)	63% (27/43)
Pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior	17% (6/36)	0% (0/4)
Pacienți fără răspuns la tratamentul anterior	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO timp de 12 săptămâni urmat de placebo timp de 4 săptămâni, în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni;

Pbo/PR48: placebo timp de 16 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni

<sup>a</sup> P < 0,001, T12/PR comparat cu Pbo/PR48. Diferența între ratele de RVS (interval de încredere 95%) între grupurile T12/PR și Pbo/PR au fost de 63 (51, 74) pentru pacienții cu recădere la tratamentul anterior, 46 (27, 66) pentru pacienții cu răspuns parțial la tratamentul anterior și de 26 (13, 39) pentru pacienți fără răspuns la tratamentul anterior.

<sup>b</sup> Interval de încredere 95%

Pentru toți pacienții incluși în studiu (pacienți cu recădere la tratamentul anterior, pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior și pacienți fără răspuns la tratamentul anterior) ratele de RVS au fost mai mari pentru grupul T12/PR comparativ cu grupul Pbo/PR48 în cadrul subgrupurilor în funcție de sex, vârstă rasă, etnie, indice de masă corporală, subtipul genotipului VHC, valorile inițiale ale ARN-VHC și gradul fibrozei hepatice. Tabelul 12 prezintă ratele de RVS în funcție de gradul fibrozei hepatice.

<b>Tabelul 12: Ratele de RVS în funcție de gradul fibrozei hepatice la inițierea tratamentului: Studiul C216</b>		
<b>Gradul fibrozei hepatice</b>	<b>T12/PR</b>	<b>Pbo/PR48</b>
<b>Pacienți cu recădere la tratamentul anterior</b>		
Absența fibrozei, fibroză minimă sau fibroză portală	84% (68/81)	32% (12/38)
Fibroză în punte	86% (31/36)	13% (2/15)
Ciroză	82% (23/28)	7% (1/15)
<b>Pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior</b>		
Absența fibrozei, fibroză minimă sau fibroză portală	79% (19/24)	18% (3/17)
Fibroză în punte	71% (5/7)	0 (0/5)
Ciroză	33% (6/18)	20% (1/5)
<b>Pacienți fără răspuns la tratamentul anterior</b>		
Absența fibrozei, fibroză minimă sau fibroză portală	31% (9/29)	6% (1/18)
Fibroză în punte	47% (8/17)	0 (0/9)
Ciroză	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO timp de 12 săptămâni urmat de placebo 4 săptămâni, în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni;

Pbo/PR48: placebo timp de 16 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni

Tabelul 13 prezintă ratele de RVS în funcție de răspunsul la săptămâna 4 (reducerea ARN-VHC  $< 1 \log_{10}$  sau  $\geq 1 \log_{10}$ ) pentru pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior și pacienți fără răspuns la tratamentul anterior în grupul T12(DS)/PR.

Răspunsul anterior la tratament	T12(DS)/PR % (n/N) <sup>a</sup>	
	reducere a ARN-VHC $< 1 \log_{10}$ la săptămâna 4	reducere a ARN-VHC $\geq 1 \log_{10}$ la săptămâna 4
Pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior	56% (10/18)	63% (17/27)
Pacienți fără răspuns la tratamentul anterior	15% (6/41)	54% (15/28)

<sup>a</sup> include date referitoare numai la pacienții care au avut date despre ARN-VHC disponibile la săptămâna 4

#### Studiul 106 și studiul 107

Studiul 106 a fost un studiu de fază II, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, care a inclus pacienți cu eșec la tratamentul anterior cu peginterferon alfa-2a și ribavirină sau peginterferon alfa-2b și ribavirină. Printre pacienții cu recădere la tratamentul anterior din grupul de tratament T12/PR24 care au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 de tratament, rata de RVS a fost de 89% (25/28) și rata de recădere a fost de 7%.

Studiul 107 a fost un studiu deschis, de extensie a studiului de fază II cu telaprevir pentru pacienții care au fost incluși în grupul de control (placebo, peginterferon alfa-2a, și ribavirină) și care nu au obținut RVS în studiul de fază II. Printre pacienții cu recidivă la tratamentul anterior din grupul de tratament T12/PR24 care au avut ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil la săptămânile 4 și 12 de tratament, rata de RVS a fost de 100% (24/24).

#### Utilizarea peginterferon alfa-2a sau 2b

Două tipuri de peginterferon alfa (2a și 2b) au fost evaluate într-un studiu de fază II, deschis, randomizat – studiul C208, la pacienți netratați anterior.

Tuturor pacienților li s-a administrat INCIVO timp de 12 săptămâni în asociere cu terapia standard cu peginterferon alfa/ribavirină. Pacienții au fost repartizați randomizat în unul din 4 grupe de tratament:

- INCIVO 750 mg la interval de 8 ore în asociere cu peginterferon alfa-2a 180 μg/săptămână și ribavirină 1000 sau 1200 mg/zi
- INCIVO 750 mg la interval de 8 ore în asociere cu peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg și săptămână și ribavirină 800 sau 1200 mg/zi
- INCIVO 1125 mg la interval de 12 ore în asociere cu peginterferon alfa-2a 180 μg/săptămână și ribavirină 1000 sau 1200 mg/zi
- INCIVO 1125 mg la interval de 12 ore în asociere cu peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg și săptămână și ribavirină 800 sau 1200 mg/zi

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b și ribavirina au fost utilizate în conformitate cu Rezumatul caracteristilor produsului corespunzător. La săptămâna 12, administrarea INCIVO a luat sfârșit și pacienții au continuat doar terapia standard. 73,8% (59/80) dintre pacienții din grupul combinat peginterferon alfa-2a au îndeplinit criteriile (ARN-VHC (virus nedetectat) nedetectabil de la săptămâna 4 până la săptămâna 20) pentru durata redusă de tratament de 24 de săptămâni cu peginterferon/ribavirină față de 61,7% (50/81) dintre pacienții din grupul combinat peginterferon alfa-2b.

<b>Tabelul 14: Ratele de răspuns coroborate: Studiul C208</b>		
<b>Rezultatele tratamentului</b>	<b>T12P (2a) R48</b> N = 80 (%)n/N	<b>T12P (2b) R48</b> N = 81 (%)n/N
<b>RVS<sup>a</sup></b>	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
<b>Creșterea viremiei</b>	5 (4/80)	12,3 (10/81)
<b>Recădere</b>	8,1 (6/74 <sup>b</sup> )	4,2 (3/71 <sup>b</sup> )

T12/P(2a) R48: INCIVO pentru 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină pentru 24 sau 48 săptămâni  
T12/P(2b) R48: INCIVO pentru 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină pentru 24 sau 48 săptămâni

<sup>a</sup> Intervalul de încredere 95% pentru diferență a fost (-10,8; 12,1)

<sup>b</sup> Numitorul a fost numărul de pacienți cu nivel al ARN-VCH (virus nedetectat) nedetectabil la sfârșitul tratamentului

### Date privind eficacitatea pe termen lung

#### *Studiul 112 (EXTEND)*

Un studiu de urmărire cu durată de 3 ani la pacienți care au obținut RVS cu un regim terapeutic pe bază de INCIVO a arătat că > 99% (122/123) dintre pacienți și-au menținut statusul de RVS de-a lungul întregii perioade disponibile de urmărire (durata mediană de urmărire de 72 luni).

### *Eficacitatea la adulți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1*

#### *Studiul 110*

Studiul 110 a fost studiu de fază II, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, care a inclus pacienți cu infecție cronică cu VHC genotip 1 asociat cu infecție HIV, netratați anterior pentru hepatita C. Pacienții care fie nu au primit tratament antiretroviral (valoarea CD4  $\geq$  500 celule/mm<sup>3</sup>), fie au avut un control stabil al virusului HIV (ARN-HIV < 50 copii/ml, valoarea CD4  $\geq$  300 celule/mm<sup>3</sup>), au fost tratați cu efavirenz sau atazanavir/ritonavir în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină sau lamivudină. Pacienții au fost randomizați să primească tratament asociat cu INCIVO timp 12 săptămâni (750 mg la fiecare 8 ore dacă este administrat în asociere cu atazanavir/ritonavir, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină sau lamivudină SAU 1125 mg la fiecare 8 ore dacă este administrat în asociere cu efavirenz, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină) sau placebo. Toți pacienții au primit peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni. Cincizeci și cinci dintre cei 60 de pacienți au fost tratați cu doză fixă de ribavirină de 800 mg/zi, iar ceilalți 5 pacienți au fost tratați cu o doză de ribavirină în funcție de greutatea corporală. La momentul inițierii tratamentului, 3 pacienți (8%) din brațul de tratament T12/PR48 au avut fibroză în punți și 2 pacienți (5%) au avut ciroză. În brațul de tratament Pbo/PR, 2 pacienți (9%) au avut fibroză în punți la inițierea tratamentului, și niciun subiect nu a avut ciroză la inițiere. Tabelul 15 prezintă ratele de răspuns observate în brațele de tratament T12/PR48 și Pbo/PR. Rata de răspuns a fost mai mare la pacienții din brațul de tratament Pbo/PR decât la pacienții din alte studii clinice efectuate cu dublă terapie cu peginterferon (ratele de RVS în antecedente < 36%).

<b>Tabelul 15: Ratele de răspuns: Studiul 110</b>		
<b>Rezultatul tratamentului</b>	<b>T12/PR48</b> <b>% (n/N)</b>	<b>Pbo/PR</b> <b>% (n/N)</b>
Rată generală RVS 12 <sup>a</sup>	74% (28/38)	45%(10/22)
Pacienți cu schemă de tratament bazată pe efavirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Pacienți cu schemă de tratament bazată pe atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Pacienți cărora nu li s-a administrat tratament antiretroviral	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO timp de 12 săptămâni, în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni;  
Pbo/PR: placebo timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină timp de 48 de săptămâni

<sup>a</sup> ARN VHC < 25 UI/ml perioada de monitorizare de 12 săptămâni.

### Studiul HPC3008

Studiul HPC3008 a fost un studiu deschis, de fază IIIb, desfășurat la pacienți cu co-infecție cu VHC genotipul 1 /HIV-1 netratați anterior pentru hepatita C sau care nu au obținut RVS în urma tratamentului anterior cu peginterferon alfa (2a sau 2b) și ribavirină (inclusiv pacienții cu recăderi anterioare, pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior și cei fără răspuns la tratamentul anterior). La selecție, pacienții trebuiau să aibă valori ARN-HIV-1 < 50 copii/ml și valori ale CD4 > 300 celule/mm<sup>3</sup>. Pacienții au fost tratați cu INCIVO la doza de 750 mg administrat o dată la 8 ore, cu excepția pacienților cu o schemă de tratament bazată pe efavirenz care au primit INCIVO la doza de 1125 mg administrat o dată la 8 ore. Pacienții netratați anterior sau pacienții cu recădere la tratamentul anterior, fără ciroză și care au obținut răspuns virusologic rapid și extins (eRVR) au primit timp de 12 săptămâni tratament asociat cu INCIVO plus peginterferon alfa-2a și ribavirină, urmat de 12 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa-2a și ribavirină (durata totală a tratamentului fiind de 24 de săptămâni). Pacienții netratați anterior, pacienții cu recădere la tratamentul anterior care nu au obținut eRVR, pacienții cu răspuns parțial și cei fără răspuns la tratamentul anterior și toți pacienții cu ciroză au primit timp de 12 săptămâni tratament cu INCIVO plus peginterferon alfa-2a și ribavirină urmat de 36 de săptămâni de tratament asociat cu peginterferon alfa-2a și ribavirină (durata totală a tratamentului fiind de 48 de săptămâni). Toți pacienții au primit ribavirină în doză fixă de 800 mg/zi. Schemele de tratament antiretroviral au inclus efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirină sau darunavir/ritonavir în asociere cu tenofovir sau abacavir și fie lamivudină sau emtricitabină.

Obiectivul principal al studiului a fost de a evalua eficacitatea antivirală a regimului de tratament ce include INCIVO, peginterferon alfa-2a și ribavirină la pacienți cu co-infecție cu VHC/HIV-1, măsurată prin RVS12.

Cei 162 de pacienți înrolați au avut o medie de vârstă de 46 de ani (interval: între 20 și 67 de ani); 78,4% dintre pacienți au fost bărbați; 6,8% au avut un indice de masă corporală  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 4,3% au fost de culoare; 1,9% au fost asiatici; 87,0% au avut valori inițiale ale ARN-VHC  $\geq 800000$  UI/ml; 17,3% au avut fibroză în punți; 13,0% au avut ciroză; 65,6% au avut VHC genotipul 1a; 33,8% au avut VHC genotipul 1b; 39,5% (n = 64) netratați anterior pentru VHC; 17,9% (n = 29) au avut recădere la tratamentul anterior; 11,1% (n = 18) au avut răspuns parțial la tratamentul anterior; 31,5% (n = 51) au fost fără răspuns la tratamentul anterior. Media (interval) numărului de celule CD4 la inițiere a fost de 651 (între 277 și 1551) celule/mm<sup>3</sup>.

Tabelul 16 prezintă ratele de răspuns la pacienții netratați anterior și la pacienții tratați anterior, în funcție de subgrupuri (netratați anterior, cu recădere și fără răspuns la tratamentul anterior).

<b>Tabelul 16: Rezultatul tratamentului la pacienții adulți cu infecție cu VHC genotipul 1 și infecție concomitentă cu HIV-1, în Studiul HPC3008)</b>			
<b>Rezultatul tratamentului</b>	<b>Pacienți netratați anterior N = 64 % (n/N)</b>	<b>Pacienți tratați anterior, în funcție de subgroup</b>	
		<b>Pacienți cu recădere la tratamentul anterior N = 29 % (n/N)</b>	<b>Pacienți cu eșec la tratamentul anterior<sup>a</sup> N = 69 % (n/N)</b>
<b>RVS12</b>	64,1% (41/64)	62,1% (18/29)	49,3% (34/69)
ARN-VHC nedetectabil (virus nedetectat) la săptămâna 4 și 12	57,8% (37/64)	48,3% (14/29)	42,0% (29/69)
RVS la pacienții cu ARN-VHC nedetectabil (virus nedetectat) la săptămâna 4 și 12	83,8% (31/37)	92,9% (13/14)	89,7% (26/29)

RVS la pacienții care nu aveau ARN VHC nedetectabil (virus nedetectat) la săptămâna 4 și 12	37,0% (10/27)	33,3% (5/15)	20,0% (8/40)
<b>Rate de RVS la pacienții cu sau fără ciroză</b>			
Pacienți fără ciroză	65,5% (38/58)	61,5% (16/26)	52,6% (30/57)
Pacienți cu ciroză	50,0% (3/6)	66,7% (2/3)	33,3% (4/12)
<b>Rezultatul la pacienți fără RVS12</b>			
Eșec virusologic în timpul tratamentului <sup>b</sup>	21,9% (14/64)	3,4% (1/29)	37,7% (26/69)
Recădere <sup>c</sup>	8,9% (4/45)	5,3% (1/19)	8,1% (3/37)
Alte <sup>d</sup>	7,8% (5/64)	31,0% (9/29)	8,7% (6/69)

<sup>a</sup> Categoria pacienți cu eșec la tratamentul anterior include pacienți cu răspuns parțial și fără răspuns la tratamentul anterior.

<sup>b</sup> Eșecul virusologic în cursul tratamentului include pacienți care au îndeplinit regula de oprire a tratamentului conform protocolului și/sau creșterea viremiei după obținerea inițial a nedetectabilității.

<sup>c</sup> Recăderea a fost definită ca valori ARN-VHC  $\geq 25$  UI/ml în timpul perioadei de urmărire după valori anterioare ale ARN-VHC  $< 25$  UI/ml la încheierea planificată a tratamentului și fără atingerea RVS12.

<sup>d</sup> Altele includ pacienții cu ARN-VHC detectabil la încheierea reală a tratamentului, fără creșterea viremiei după obținerea inițial a nedetectabilității și pacienți fără evaluarea ARN VHC în perioada de urmărire planificată.

### Beneficiarii unui transplant hepatic

Studiul HPC3006 a fost un studiu deschis, de fază 3b, la pacienții cu infecție cronică cu VHC genotipul 1 netratați anterior sau tratați anterior care erau pentru prima dată beneficiari ai unui transplant hepatic și urmau un tratament stabil cu imunosupresoarele tacrolimus sau ciclosporină A. Niciun pacient nu a prezentat ciroză a grefei hepatice. Pacienților li s-a administrat INCIVO la doza de 750 mg o dată la 8 ore. Toți pacienții au început cu o doză de 600 mg/zi de ribavirină și 180  $\mu$ g/săptămână de peginterferon alfa-2a. Tuturor pacienților li s-a administrat 12 săptămâni de tratament cu INCIVO plus peginterferon alfa-2a și ribavirină, urmat de 36 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa-2a și ribavirină (durata totală a tratamentului de 48 săptămâni).

Obiectivul principal al studiului a fost de a evalua eficacitatea antivirală a INCIVO, peginterferonului alfa-2a și ribavirinei la pacienții cu infecție VHC și transplant hepatic, măsurată prin RVS12.

Cei 74 pacienți incluși în studiu aveau o vârstă mediană de 56 ani (interval: 43-68 ani); 91,9% dintre pacienți au fost de sex masculin; 24,3% au avut un indice de masă corporală  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 1,4% au fost de culoare; 95,9% au avut valori inițiale ale ARN-VHC  $\geq 800000$  UI/ml; 10,8% au avut fibroză în punți; niciunul nu a avut ciroză; 38,9% au avut VHC genotipul 1a; 58,3% au avut VHC genotipul 1b; 2,8% au avut VHC genotipul 1d; 21,6% au avut IL28B genotipul CC; 54,1% au avut IL28B genotipul CT; 24,3% au avut IL28B genotipul TT; 28,4% (n = 21) netratați anterior pentru VHC; 71,6% (n = 53) au fost tratați anterior pentru VHC [14,9% (n = 11) au avut recădere la tratamentul anterior; 40,5% (n = 30) au fost fără răspuns la tratamentul anterior; 16,2% (n = 12) nu au putut fi clasificați]; durata mediană de timp de la transplantul hepatic a fost de 2,5 ani (interval: 0,6-9,5 ani); la 67,5% (n = 50) s-a administrat tacrolimus; la 32,4% (n = 24) s-a administrat ciclosporină A.

Tabelul 17 prezintă ratele globale de răspuns la pacienții cu infecție cronică cu VHC genotipul 1, netratați anterior și tratați anterior, beneficiari ai unui transplant hepatic, în funcție de subgrupuri (pacienți tratați cu tacrolimus sau ciclosporină A).

<b>Tabelul 17: Rezultatul tratamentului la pacienți cu infecție VHC genotipul 1, beneficiari ai unui transplant hepatic (Studiul HPC3006)</b>			
<b>Rezultatul tratamentului</b>	<b>Pacienți tratați cu tacrolimus N = 50 % (n/N)</b>	<b>Pacienți tratați cu ciclosporină A N = 24 % (n/N)</b>	<b>Toți pacienții N = 74 % (n/N)</b>
RVS12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
<b>Rezultatul la pacienții fără RVS12</b>			
Toți pacienții			
Eșec virusologic în timpul tratamentului <sup>a</sup>	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Recădere <sup>b</sup>	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Alte <sup>c</sup>	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

<sup>a</sup> Eșecul virusologic în cursul tratamentului include pacienți care au îndeplinit regula de oprire a tratamentului sau creșterea viremiei. Trebuie reținut că regulile de oprire a tratamentului luate în considerare în cadrul acestor analize a rezultatelor tratamentului sunt regulile efective de oprire a tratamentului, adică cele ce provin din date privind disponibilitatea și expunerea, spre deosebire de regulile matematice de oprire a tratamentului, adică cele derivate din date privind ARN-VHC.

<sup>b</sup> Recăderea a fost definită ca valori plasmatiche detectabile ale ARN-VHC în perioada de după încheierea planificată a tratamentului după valori anterioare ale ARN-VHC < 25 UI/ml la încheierea planificată a tratamentului pentru VHC și fără atingerea RVS12. Numitorul este numărul de pacienți cu ARN-VHC < 25 UI/ml la încheierea planificată a tratamentului sau fără evaluarea ARN-VHC la încheierea planificată a tratamentului și cu valori ARN-VHC < 25 UI/ml în timpul perioadei de urmărire de după încheierea planificată a tratamentului.

<sup>c</sup> Altele includ pacienții cu ARN-VHC detectabil la încheierea reală a tratamentului, dar care nu corespundea definiției de eșec virusologic în cursul tratamentului și pacienți fără evaluarea ARN-VHC în perioada de urmărire planificată.

#### Studii clinice care evaluează intervalul QT

În două studii dublu-orb, randomizate, controlate activ și placebo, efectuate pentru a evalua efectul asupra intervalului QT, monoterapia cu telaprevir în doză de 750 mg la interval de 8 ore nu a fost asociată cu efecte clinice relevante asupra intervalului QTcF. În unul dintre aceste studii, o doză de telaprevir de 1875 mg administrată la interval de 8 ore a fost evaluată și valoarea medie a creșterii maxime ajustată la placebo a intervalului QTcF a fost de 8,0 msec (ÎI 90%: 5,1-10,9). Concentrațiile plasmatiche de telaprevir administrat în doză de 1875 mg la interval de 8 ore folosită în acest studiu au fost comparabile cu cele observate în studiul la pacienții infectați cu VHC la care s-a administrat telaprevir în doză de 750 mg la interval de 8 ore în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină.

#### Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice la pacienți copii și adolescenți.

Agencia Europeană de Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu INCIVO la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în hepatita cronică cu virus C. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proprietățile farmacocinetice ale telaprevir au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la subiecți cu infecție cronică cu VHC. Telaprevir poate fi administrat pe cale orală, cu alimente, sub formă de comprimate de 375 mg, în doză de 1125 mg de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Alternativ, telaprevir poate fi administrat pe cale orală, cu alimente, sub formă de comprimate de 375 mg, în doză de 750 mg la interval de 8 ore, timp de 12 săptămâni, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Expunerea la telaprevir este mai mare în timpul administrării concomitente de peginterferon alfa și ribavirină decât în urma administrării de telaprevir în monoterapie.

Expunerea la telaprevir este comparabilă în timpul administrării concomitente fie cu peginterferon alfa-2a și ribavirină, fie cu peginterferon alfa-2b și ribavirină.

### Absorbție

Telaprevir este biodisponibil după administrare orală, cel mai probabil fiind absorbit la nivelul intestinului subțire, fără dovezi de absorbție în colon. Concentrațiile plasmatice maxime după administrarea unei doze unice de telaprevir sunt, în general, atinse după 4-5 ore. Studiile *in vitro* efectuate cu celule umane Caco-2 au indicat faptul că telaprevir este un substrat al glicoproteinei P (gp-P).

Expunerea la telaprevir a fost similară indiferent de modul de administrare a dozei zilnice de 2250 mg, fie 750 mg la interval de 8 ore, fie 1125 mg de două ori pe zi. Bazat pe modelul populațional de farmacocinetică a telaprevir la expunerea la starea de echilibru, Media geometrică a procentelor celor mai mici pătrate (ÎI 90%) la 1125 mg de două ori pe zi comparativ cu 750 mg la interval de 8 ore a fost de 1,08 (1,02; 1,13) pentru  $ASC_{24,ss}$ , 0,878 (0,827; 0,930) pentru  $C_{trough,ss}$  și 1,18 (1,12; 1,24) pentru  $C_{max,ss}$ .

Expunerea la telaprevir a crescut cu 20% atunci când a fost administrat după o masă cu conținut caloric ridicat, bogată în lipide (56 g lipide, 928 kcal), comparativ cu administrarea după o masă cu conținut caloric normal (21 g lipide, 533 kcal). Comparativ cu administrarea după o masă cu conținut caloric normal, expunerea (ASC) a scăzut cu 73% atunci când telaprevir a fost administrat în condiții de repaus alimentar, cu 26% după o masă cu conținut caloric scăzut bogată în proteine (9 g lipide, 260 kcal), și cu 39% după o masă cu conținut caloric scăzut săracă în lipid (3,6 g lipide, 249 kcal). Prin urmare, telaprevir trebuie administrat împreună cu alimente.

### Distribuție

Telaprevir se leagă în proporție de aproximativ 59%-76% de proteine plasmatice. Telaprevir se leagă în principal de alfa-1 glicoproteina acidă și albumină.

După administrarea orală, volumul caracteristic aparent de distribuție ( $V_d$ ) a fost estimat la 252 l, cu o variabilitate interindividuală de 72,2%.

### Metabolizare

Telaprevir este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic, implicând procese de hidroliză, oxidare și reducere. Mai mulți metaboliți au fost detectați în materiile fecale, plasmă și urină. După administrări repetate pe cale orală, principalii metaboliți ai telaprevir au fost R-diastereomerul telaprevirului (de 30 ori mai puțin activ), acidul pirazinoic și un metabolit care a suferit un proces de reducere la nivelul legăturii  $\alpha$ -ketoamidică a telaprevir (inactiv).

CYP3A4 este parțial responsabilă pentru metabolizarea telaprevir. Sunt implicate și alte enzime în metabolizare, precum aldo-ketoreductaze și alte enzime proteolitice. Studiile care au utilizat superzomi umani recombinanți CYP au arătat faptul că telaprevir este un inhibitor al CYP3A4, și s-a observat în microzomii hepatici umani o inhibare dependentă de timp și concentrație a CYP3A4 de către telaprevir. Nu s-a observat *in vitro* inhibarea relevantă de către telaprevir a izoenzimelor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, și CYP2D6 și CYP2E1. *In vitro*, nu s-a observat niciun efect inductor relevant al telaprevir asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C și CYP3A. Pe baza rezultatelor studiilor clinice de interacțiune medicamentoasă (de exemplu escitalopram, zolpidem, etinilestradiol), nu poate fi exclusă inducția activității enzimelor implicate în metabolizare, de către telaprevir.

Studiile *in vitro* au demonstrat că telaprevir nu este un inhibitor UGT1A9 sau UGT2B7. Studiile *in vitro* cu UGT1A3 recombinat au sugerat că telaprevir poate inhiba această enzimă. Relevanța clinică a acestui fapt este neclară, deoarece administrarea telaprevir împreună cu o singură doză de buprenorfină, substrat parțial UGT1A3, la subiecți adulți sănătoși nu a avut ca rezultat creșterea expunerii la buprenorfină. Nu a fost observată *in vitro* o inhibare relevantă a alcool dehidrogenazei de către telaprevir. Cu toate acestea nu au fost testate concentrații suficient de crescute, ca inhibarea intestinală să poată fi exclusă.



În cadrul studiilor *in vitro*, la nivelul hepatocitelor umane, a fost observată supresia exercitată de telaprevir și VRT-127394 asupra enzimelor CYP, modulate prin intermediul CAR, PXR și receptorilor nucleari Ah. Studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase cu substraturi ale CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 și UGT1A1, UGT2B7 și UGT1A3 indică faptul că nu există niciun impact clinic relevant al supresiei observate *in vitro*. Potențialul impact clinic este încă necunoscut pentru alte enzime și transportori (de exemplu, CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) modulați de către aceeași receptori nucleari.

#### Transportori

Studiile *in vitro* au demonstrat că telaprevir este un inhibitor al PTAO1B1 și PTAO2B1.

*In vitro*, nu a fost observată nicio inhibiție relevantă exercitată de telaprevir asupra transportorului organic de cation (OCT) OCT2.

*In vitro*, telaprevir este un inhibitor slab al transportorilor de extruziune polimedicațioasă și a toxinelor (MATE) MATE1 și MATE2-K în condițiile unei  $CI_{50}$  de 28,3  $\mu$ M și respectiv 52,5  $\mu$ M. În prezent, implicațiile clinice ale acestei constatări sunt necunoscute.

#### Eliminare

După administrarea unei doze orale unice de 750 mg de telaprevir marcat cu  $^{14}C$  la subiecți sănătoși, 90% din radioactivitatea totală a fost recuperată în materiile fecale, urina și aerul expirat în decurs de 96 ore de la administrare. Cantitatea mediană recuperată din doza radioactivă administrată a fost de aproximativ 82% în materiile fecale, 9% în aerul expirat și 1% în urină. Contribuția telaprevir nemodificat marcat cu  $^{14}C$  și a VRT-127394 în ceea ce privește radioactivitatea totală recuperată în materiile fecale a fost de 31,8% și, respectiv 18,7%.

După administrare orală, clearance-ul aparent total ( $Cl/F$ ) a fost estimat la 32,4 l/oră, cu o variabilitate interindividuală de 27,2%. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea unei doze orale unice de 750 mg telaprevir variază, de regulă, între 4,0–4,7 ore. La starea de echilibru, timpul efectiv de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 9-11 ore.

#### Linearitate / non-linearitate

Expunerea (ASC) la telaprevir a crescut ușor mai mult decât proporțional cu doza după administrarea împreună cu alimente a unei doze unice de 375 până la 1875 mg, posibil din cauza saturării căilor metabolice sau transportorilor de efux.

În cadrul unui studiu cu doze multiple, creșterea dozei de la 750 mg la interval de 8 ore la 1875 mg la interval de 8 ore a determinat o creștere a expunerii la telaprevir mai mică decât o creștere proporțională (adică de aproximativ 40%).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile în prezent date privind copiii și adolescenții.

##### *Insuficiență renală*

Parametrii farmacocinetici ai telaprevir au fost evaluați după administrarea unei doze unice de 750 mg la subiecți cu fără infecție cu VHC având insuficiență renală severă ( $ClCr < 30$  ml/min). Valorile medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru telaprevir au fost cu 10% și, respectiv 21% mai mari comparativ cu subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Telaprevir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Expunerea la telaprevir la starea de echilibru a fost cu 15% mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh, scor 5-6), comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea la telaprevir la starea de echilibru a fost cu 46% mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării

Child-Pugh, scor 7–9), comparativ cu subiecții sănătoși. Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor de telaprevir liber (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Sexul*

Efectul sexului subiecților asupra farmacocineticii telaprevir a fost evaluat folosind datele de farmacocinetică populațională provenind din studiile de fază II și III efectuate cu INCIVO. Nu s-a identificat niciun efect relevant în funcție de sex.

#### *Rasă*

Analiza farmacocineticii populaționale privind administrarea INCIVO la subiecții infectați cu VHC a indicat faptul expunerea la telaprevir a fost similară la pacienții de culoare/afro-americani și caucazieni.

#### *Vârșnici*

Există date farmacologice limitate privind utilizarea INCIVO la pacienții cu infecție cu VHC cu vârsta  $\geq 65$  de ani și nu sunt disponibile date la subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Toxicologie și/sau farmacologie la animale*

La șobolani și câini, telaprevir a fost asociat cu o reducere reversibilă a parametrilor eritrocitari însoțită de un răspuns regenerativ. Atât la șobolani cât și la câini s-au observat creșteri ale concentrațiilor AST/ALT în majoritatea studiilor, iar creșterea concentrațiilor ALT la șobolani nu a revenit la valori normale după recuperare. Constatările histopatologice la nivel hepatic au fost similare atât în studiile la șobolan cât și la câine, și nu toate au dispărut complet după recuperare. La șobolani (dar nu și la câini), telaprevir a provocat modificări histologice degenerative, care au fost reversibile și nu au afectat fertilitatea. În general, comparativ cu valorile observate la om, concentrațiile au fost mai mici în studiile de farmacologie și toxicologie la animale.

#### *Carcinogenitate și mutagenitate*

Nu s-au efectuat studii cu telaprevir privind evaluarea potențialului carcinogen. Nici telaprevir și nici metabolitul său principal nu au provocat leziuni ale ADN în condițiile testării în cadrul bateriei standard de teste de mutagenitate, în prezența și în absența activării metabolice.

#### *Afectarea fertilității*

Telaprevir nu a avut niciun efect asupra fertilității sau fecundității la șobolani.

#### *Dezvoltarea embrionului*

Telaprevir traversează ușor placenta atât la șobolan cât și la șoarece determinând un raport expunere fetală/expunere maternă de 19–50%. Telaprevir nu a demonstrat potențial teratogen la șobolan sau șoarece. Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolani s-a observat o creștere a produșilor de concepție neviabili. Administrarea la animale nu a avut ca rezultat limitarea expunerii comparativ cu expunerea la om.

#### *Fluxul în lapte*

În cazul administrării la șobolani care alăptează, concentrațiile de telaprevir și ale metabolitul său principal au fost mai mari în lapte comparativ cu cele observate în plasmă. Puii de șobolan expuși la telaprevir *in utero* au avut o greutate normală la naștere. Cu toate acestea, atunci când au fost hrăniți cu lapte provenind de la femele la care s-a administrat telaprevir, creșterea în greutate a puilor de șobolan a fost mai mică decât în mod normal (probabil din cauza aversiunii față de gust). După înțârcare, creșterea în greutate a puilor de șobolan a revenit la normal.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Acetat succinat de hipromeloză  
Hidrogen fosfat de calciu (anhidru)  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Laurilsulfat de sodiu  
Croscarmeloză sodică  
Stearil fumarat de sodiu

#### *Film*

Alcool polivinilic  
Macrogol  
Talc  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în flaconul original. A se păstra flaconul închis etanș pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desiccantul.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEİD) conținând 42 de comprimate filmate și prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă (PP) și sigiliu cu linie de inducție. Este adăugat și desiccantul (un plic sau două).

Incivo este disponibil în cutii ce conțin 1 flacon (în total 42 de comprimate filmate) sau 4 flacoane (în total 168 de comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fară cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse

Belgia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/720/001- cutie cu 4 flacoane

EU/1/11/720/002- cutie cu 1 flacon

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 septembrie 2011

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului.
- la modificarea Sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să agreeze împreună cu autoritatea națională competentă forma și conținutul pachetului educațional destinat profesioniștilor din domeniul sănătății înainte de lansarea în Statul Membru.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că toți medicii care se anticipează că vor prescrie sau utiliza INCIVO vor avea la dispoziție pachetul educațional destinat profesioniștilor din domeniul sănătății, care conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Prospectul cu informații pentru pacient
- Prospectul medicului

Prospectul medicului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Date de siguranță referitoare la erupțiile cutanate tranzitorii și reacțiile adverse cutanate severe observate în fazele II și III
- Incidența erupțiilor cutanate tranzitorii și reacțiilor cutanate severe
- Clasificarea și abordarea terapeutică a erupțiilor cutanate tranzitorii și reacțiilor cutanate severe, în special în ceea ce privește criteriile pentru continuarea sau întreruperea tratamentului cu telaprevir sau a altor medicamente asociate
- Imagini ale erupțiilor cutanate tranzitorii, în conformitate cu gradele diferite de evoluție

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROIECTUL**



## **ETICHETAREA**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (cutie cu 1 flacon)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INCIVO 375 mg comprimate filmate  
telaprevir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține telaprevir 375 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sodiu.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

42 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
Comprimatele se înghit întregi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNACOPILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

**7. ALTE(A) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în flaconul original. Păstrați flaconul închis etanș pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/720/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

incivo 375 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI (cutie cu 1 flacon)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INCIVO 375 mg comprimate filmate  
telaprevir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține telaprevir 375 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

42 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
Comprimatele se înghit întregi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNACOPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu îndepărtați desiccantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în flaconul original. Păstrați flaconul închis etanș pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/720/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (cutie cu 4 flacoane)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INCIVO 375 mg comprimate filmate  
telaprevir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține telaprevir 375 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sodiu.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

168 comprimate filmate (4 flacoane a câte 42 comprimate)  
Flacoanele nu se distribuie individual.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
Comprimatele se înghit întregi.

**6. ATENȚIONARI SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNACOPILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

**7. ALȚĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în flaconul original. Păstrați flaconul închis etanș pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/720/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

incivo 375 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI (cutie cu 4 flacoane)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INCIVO 375 mg comprimate filmate  
telaprevir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține telaprevir 375 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

42 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
Comprimatele se înghit întregi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu îndepărtați desiccantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în flaconul original. Păstrați flaconul închis etanș pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/720/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**B. PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

## Prospect: Informații pentru utilizator

### INCIVO 375 mg comprimate filmate telaprevir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este INCIVO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați INCIVO
3. Cum să luați INCIVO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INCIVO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este INCIVO și pentru ce se utilizează:**

INCIVO acționează împotriva virusului care provoacă hepatita C și este utilizat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C la pacienții adulți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani), în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. INCIVO conține o substanță numită telaprevir și aparține unui grup de medicamente numite "inhibitori ai proteazei NS3-4A". Inhibitorul proteazei NS3-4A reduce cantitatea de virus hepatic C din corpul dumneavoastră. INCIVO nu trebuie administrat singur ci trebuie luat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină pentru a fi sigur că tratamentul își face efectul. INCIVO poate fi administrat pacienților cu infecție cronică determinată de virusul hepatitei C care nu au fost niciodată tratați anterior sau pacienților cu infecție cronică determinată de virusul hepatitei C cărora li s-a administrat anterior o schemă terapeutică pe bază de interferon.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați INCIVO**

##### **Informații INCIVO:**

dacă sunteți alergic la telaprevir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament(enumerate la punctul 6).

Citiți prospectele pentru peginterferon alfa și ribavirină pentru lista contraindicațiilor acestora (de exemplu precauții pentru bărbați și femei referitoare la sarcină), având în vedere faptul că INCIVO trebuie utilizat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur în legătură cu oricare dintre contraindicațiile menționate în prospecte.

**Nu utilizați INCIVO în asociere cu oricare dintre următoarele medicamente** deoarece acestea pot crește riscul de reacții adverse severe și/sau pot afecta modul în care acționează INCIVO sau celălalt medicament:

<b>Medicament (denumirea substanței active)</b>	<b>Indicația medicamentului</b>
alfuzosin	pentru tratamentul simptomelor prostatei mărite (antagoniști ai receptorilor alfa-1 adrenergici)
amiodaronă, bepridil, chinidină, alte antiaritmice din clasele I sau II	pentru tratamentul anumitor tulburări ale inimii, precum ritmul neregulat de bătaie a inimii (antiaritmice)
astemizol, terfenadină	pentru tratamentul simptomelor alergiei (antihistaminice)
rifampicină	pentru tratamentul unor infecții precum tuberculoza (antimicobacteriene)
dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	pentru tratamentul migrenelor și al durerilor de cap (derivați de ergot)
cisapridă	pentru tratamentul unor afecțiuni ale stomacului (medicamente care reglează mișcările gastrointestinale)
sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	produs pe bază de plante utilizat pentru a ameliora senzația de teamă fără motiv
atorvastatină, lovastatină, simvastatină	pentru a reduce concentrațiile de colesterol din sânge (inhibitori ai HMG CoA reductazei)
pimozidă	pentru tratamentul afecțiunilor psihice (neuroleptice)
sildenafil, tadalafil	Sildenafilul sau tadalafilul nu trebuie utilizate pentru tratamentul unei afecțiuni a inimii și plămânilor denumită hipertensiune arterială pulmonară. Există alte întrebări pentru sildenafil și tadalafil. Vă rugăm să citiți punctul ”INCIVO împreună cu alte medicamente”.
quetiapină	pentru tratamentul schizofreniei, al tulburării bipolare și al tulburării depresive majore
midazolam (administrat pe cale orală), triazolam (administrat pe cale orală)	vă ajută să dormiți și/sau reduc starea de teamă fără motiv (sedative/hipnotice)
carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	pentru tratamentul crizelor de epilepsie (anticonvulsivante)

Dacă luați oricare dintre cele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a vă schimba tratamentul cu un alt medicament.

#### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați INCIVO adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

INCIVO trebuie administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirina. Prin urmare, este foarte important să citiți prospectele care sunt furnizate împreună cu aceste medicamente. Dacă aveți orice întrebări cu privire la medicamentele dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Asigurați-vă că verificați următoarele aspecte și spuneți medicului care vă tratează pentru infecția cu virusul hepatitei C (VHC) dacă oricare dintre următoarele sunt valabile în cazul dumneavoastră.

- Erupecie pe piele  
Pacienții care iau INCIVO pot dezvolta o erupție pe piele. Erupecia poate fi însoțită de mâncărimi. De regulă, erupțiile trecătoare pe piele sunt ușoare sau moderate, dar este posibil ca

erupția să fie sau să devină severă și/sau amenințătoare de viață. **Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră** dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele sau dacă aveți o erupție care se agravează. Nu trebuie să reluați tratamentul cu INCIVO dacă medicul dumneavoastră v-a întrerupt tratamentul. **Trebuie să citiți cu atenție informațiile referitoare la erupțiile trecătoare pe piele de la punctul 4 „Reacții adverse posibile”.**

- Anemia (scăderea numărului globulelor roșii din sângele dumneavoastră)  
Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oboseală, slăbiciune, scurtarea respirației, stare de confuzie, și/sau senzație „de ritm cardiac galopant”. Acestea pot fi simptome ale anemiei.
- Afecțiuni ale inimii  
Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți insuficiență cardiacă, bătaii neregulate ale inimii, ritm lent de bătaie a inimii, o tulburare detectabilă pe traseul ECG numită "sindrom QT prelungit", sau un istoric familial de boală de inimă numită "sindrom QT congenital". Este posibil ca medicul dumneavoastră să solicite controale suplimentare pe durata tratamentului cu INCIVO.
- Afecțiuni ale ficatului  
Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut alte probleme cu ficatul precum insuficiență hepatică. Semnele ar putea include îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter), umflarea abdomenului (ascită) sau picioarelor din cauza acumulării de lichide, și sângerări cauzate de venele umflate (varice) de la nivelul esofagului (tubul care face legătura între gură și stomac). Medicul dumneavoastră poate evalua cât de severă este boala dumneavoastră de ficat înainte de a decide dacă puteți lua INCIVO.
- Infecții  
Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B pentru ca medicul dumneavoastră să stabilească dacă INCIVO este potrivit pentru dumneavoastră.
- Transplant de organe  
Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați efectuat sau urmează să efectuați un transplant de ficat sau de alte organe, deoarece INCIVO ar putea să nu fie recomandat pentru dumneavoastră în această situație.

#### Analize de sânge

Medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge înainte de începerea tratamentului și în mod regulat pe durata tratamentului:

- pentru a vedea cantitatea de virus prezentă în sângele dumneavoastră și pentru a stabili dacă aveți tipul de virus (genotipul 1) care poate fi tratat cu INCIVO. Pe baza rezultatelor acestor analize se pot lua decizii în legătură cu tratamentul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea răspunsul dumneavoastră timpuriu la tratament și cantitatea de virus din sânge. În cazul în care tratamentul nu dă rezultate, medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul. Dacă medicul vă întrerupe tratamentul cu INCIVO, nu trebuie să-l reluați.
- pentru a verifica dacă aveți anemie (scădere a numărului de globule roșii din sânge)
- pentru a verifica modificări ale unor valori ale celulelor din sânge sau legate de biochimia sângelui. Acestea se pot observa în rezultatele analizelor de sânge. Medicul dumneavoastră vă va explica aceste aspecte. Exemple sunt: numărul celulelor din sânge, valori legate de tiroidă (glandă situată la nivelul gâtului care controlează metabolismul), analize ale funcției ficatului și rinichilor.

INCIVO a fost utilizat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste. Dacă aparțineți acestei grupe de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră despre utilizarea INCIVO.

### Copii și adolescenți

INCIVO nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți, deoarece nu a fost suficient studiat la pacienții cu vârsta sub 18 ani

### INCIVO împreună cu alte medicamente

INCIVO poate afecta alte medicamente sau alte medicamente pot afecta INCIVO. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

Medicamentul (denumirea substanței active)	Indicația medicamentului
flecainidă, propafenonă	pentru tratamentul anumitor tulburări ale inimii, precum ritm neregulat de bătaie a inimii (antiaritmice)
alfentanil, fentanil	pentru tratamentul durerii (analgice), sau folosite la operații pentru inducerea somnului
digoxină, lidocaină administrată intravenos	pentru tratamentul anumitor tulburări ale inimii, precum ritm anormal de bătaie a inimii (antiaritmice)
claritromicină, eritromicină, telitromicină, troleandomicină	pentru tratamentul infecțiilor determinate de bacterii (antibacteriene)
warfarină, dabigatran	pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge (anticoagulante)
escitalopram, trazodonă	pentru tratamentul tulburărilor de dispoziție (antidepresive)
metformină	pentru tratamentul diabetului zaharat (antidiabetice)
domperidonă	pentru tratamentul vărsăturilor și al stării de greață (antiemetice)
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	pentru tratamentul infecțiilor fungice (antifungice)
colchicină	pentru a tratamentul artritei inflamatorii (medicamente utilizate în tratamentul gutei)
rifabutină	pentru tratamentul anumitor infecții (antimicobacteriene)
alprazolam, midazolan injectabil	vă ajută să dormiți și/sau reduc senzația de teamă fără motiv (benzodiazepine)
zolpidem	vă ajută să dormiți și/sau reduc senzația de teamă fără motiv (sedative non-benzodiazepinice)
amlodipină, amlitazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, nisoldipină, verapamil	pentru scăderea tensiunii arteriale (blocante ale canalelor de calciu)
maraviroc	Pentru tratamentul infecțiilor HIV (antagonist CCR5)
budesonidă, fluticazonă administrată pe cale inhalatorie/nazală, dexametazonă dacă este administrată oral sau injectabil	pentru tratamentul astmului bronșic sau pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii și autoimune (corticosteroizi)
bosentan	pentru tratamentul unei afecțiuni a inimii și plămânilor denumită hipertensiune arterială pulmonară (antagoniști ai receptorului endotelinei)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	pentru tratamentul infecțiilor cu HIV (inhibitori ai proteazei HIV)

abacavir, efavirenz, fumarat de tenofovir disoproxil, zidovudină	pentru tratamentul infecțiilor cu HIV (inhibitori ai reverstranscriptazei)
fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină	pentru scăderea cantității de colesterol (inhibitori ai reductazei HMG CoA)
toate tipurile de contraceptive hormonale (“pilula”)	contraceptive hormonale
medicamente pe bază de estrogeni	terapie de substituție hormonală
ciclosporină, sirolimus, tacrolimus	pentru inhibarea sistemului imunitar (imunosupresoare), medicamente utilizate în unele afecțiuni reumatismale sau pentru a evita respingerea organului transplantat
salmeterol	pentru ameliorarea respirației în caz de astm bronșic (beta agoniști administrați pe cale inhalatorie)
repaglinidă	Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (un medicament pentru scăderea zahărului din sânge)
metadonă	pentru tratamentul dependenței de opioide (narcotice)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	pentru tratamentul disfuncției erectile sau pentru tratamentul unei afecțiuni a inimii și plămânilor denumită hipertensiune arterială pulmonară (inhibitori ai PDE-5)

### INCIVO împreună cu alimente și băuturi

INCIVO trebuie întotdeauna luat împreună cu alimente. Alimentele sunt importante pentru atingerea concentrațiilor serice adecvate de medicament în corpul dumneavoastră.

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți **gravidă**, nu trebuie să luați INCIVO. INCIVO trebuie utilizat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Ribavirina poate afecta copilul nenăscut. Prin urmare, este absolut esențial să luați toate măsurile de precauție pentru a nu rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă dumneavoastră rămâneți gravidă sau dacă partenera dumneavoastră de sex feminin rămâne gravidă în timpul tratamentului cu INCIVO sau în lunile următoare, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi punctul “Măsuri de precauție referitoare la sarcină, pentru bărbați și femei” de mai jos).

Dacă **alăptați**, trebuie să opriți alăptarea înainte de a începe să luați INCIVO. Nu se cunoaște dacă telaprevir, substanța activă din INCIVO se elimină în laptele matern.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### Măsuri de precauție referitoare la sarcină, pentru bărbați și femei

Deoarece INCIVO trebuie utilizat în asociere cu ribavirină, iar ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, atât pacientele de sex feminin cât și pacienții de sex masculin trebuie să ia **măsuri de precauție speciale** pentru a preveni apariția unei sarcini. Orice metodă contraceptivă poate eșua, și, prin urmare, dumneavoastră și partenerul/partenera dumneavoastră trebuie să utilizați cel puțin două metode de contracepție eficiente în **timpul tratamentului cu INCIVO și ulterior**. După terminarea tratamentului cu INCIVO vă rugăm să citiți prospectul pentru ribavirină referitoare la cerințele de continuare a contracepției.

### Pacientele de sex feminin aflate la vârsta fertilă și partenerii acestora de sex masculin

Un contraceptiv hormonal ("pilula") poate să nu fie eficient în timpul tratamentului cu INCIVO. Prin urmare, dumneavoastră și partenerul/partenera dumneavoastră trebuie să folosiți două alte metode contraceptive pe durata tratamentului cu INCIVO și timp de 2 luni după oprirea tratamentului cu acest medicament.

Pentru informații suplimentare, trebuie să citiți prospectul pentru peginterferon alfa și ribavirină.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unii pacienți pot prezenta leșin sau tulburări de vedere în timpul tratamentului cu INCIVO. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă aveți senzație de leșin sau tulburări de vedere în timp ce luați INCIVO.

A se vedea și prospectele pentru peginterferon alfa și ribavirină.

### **INCIVO conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 2,3 mg per comprimat, iar acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Spuneți medicului dumneavoastră dacă trebuie să vă controlați aportul de sare și dacă trebuie să urmați o dietă cu aport redus de sodiu.

## **3. Cum să luați INCIVO**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Instrucțiuni pentru utilizarea corectă**

Medicul dumneavoastră va decide regimul de dozare adecvat.

Doza recomandată este de:

- **3 comprimate de INCIVO de două ori pe zi (dimineața și seara), împreună cu alimente.** Doza totală este de 6 comprimate pe zi.
- **2 comprimate de INCIVO o dată la 8 ore, împreună cu alimente.** Doza totală este de 6 comprimate pe zi.

Dacă aveți și infecție cu virus hepatitic C și infecție cu virusul imunodeficienței umane și luați efavirenz, regimul de dozare recomandat este de **3 comprimate de INCIVO administrate o dată la 8 ore împreună cu alimente.**

Trebuie să luați întotdeauna INCIVO împreună cu alimente deoarece acest lucru este important pentru a obține concentrații corecte de medicament în corpul dumneavoastră. Nu trebuie să reduceți doza de INCIVO. Înghițiți comprimatele întregi. Nu mestecați, spargeți sau dizolvați comprimatele înainte de a le înghiți. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la înghițirea comprimatelor întregi.

Deoarece tratamentul cu INCIVO trebuie utilizat întotdeauna împreună cu peginterferon alfa și ribavirină, vă rugăm să citiți și prospectele și instrucțiunile referitoare la doze ale acestor medicamente. Dacă aveți nevoie de ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Luați INCIVO împreună cu peginterferon alfa și ribavirină timp de 12 săptămâni. Durata totală a tratamentului cu peginterferon alfa și ribavirină variază între 24 și 48 de săptămâni, în funcție de răspunsul la tratament și dacă ați mai fost tratat înainte. Medicul dumneavoastră va măsura cantitatea de virus din sângele dumneavoastră la săptămânile 4 și 12 de tratament pentru a stabili durata tratamentului. Durata totală a tratamentului la pacienții care au primit un transplant de ficat este de 48 săptămâni. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră și să respectați durata recomandată a tratamentului.



Dacă medicul dumneavoastră vă oprește tratamentul cu INCIVO din cauza reacțiilor adverse sau din cauză că tratamentul nu dă rezultate, nu trebuie să reîncepeți tratamentul cu INCIVO.

### Îndepărtarea capacului securizat pentru copii



Flaconul din plastic este prevăzut cu un capac securizat pentru copii și trebuie deschis după cum urmează:

- Împingeți capacul din plastic cu filet rotindu-l în același timp în sensul invers acelor de ceasornic
- Îndepărtați capacul deșurubat.

### Dacă luați mai mult INCIVO decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

În caz de supradozaj puteți prezenta greață, durere de cap, diaree, scăderea poftei de mâncare, senzație de gust anormal și vărsături.

### Dacă uitați să luați INCIVO

Dacă luați INCIVO de două ori pe zi (dimineața și seara)

Dacă ați constatat că ați uitat o doză **în decurs de 6 ore de la momentul când trebuia să luați doza**, trebuie să luați trei comprimate imediat. Luați întotdeauna comprimatele împreună cu alimente. Dacă ați constatat că ați uitat o doză **după 6 ore de la momentul când trebuia să luați doza**, atunci săriți peste doza uitată și luați dozele următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă luați INCIVO la fiecare 8 ore

Dacă ați constatat că ați uitat o doză **în decurs de 4 ore de la momentul când trebuia să luați doza**, trebuie să luați două comprimate imediat. Luați întotdeauna comprimatele împreună cu alimente.

Dacă ați constatat că ați uitat o doză **după 4 ore de la momentul când trebuia să luați doza**, atunci săriți peste doza uitată și luați dozele următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

### Dacă încetați să luați INCIVO

Cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să întrerupeți tratamentul, continuați să luați INCIVO pentru a vă asigura că medicamentul acționează în continuare împotriva virusului.

Tratamentul cu INCIVO nu trebuie reluat dacă a fost întrerupt de către medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### Erupții trecătoare pe piele

La pacienții care utilizează frecvent INCIVO poate să apară o erupție pe piele. De regulă, erupția trecătoare pe piele este ușoară sau moderată, dar erupția poate fi sau poate deveni severă și/sau amenințătoare de viață. Rareori, pacienții pot avea și alte simptome asociate erupției, care pot fi un semn de reacție severă la nivelul pielii.

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele.**

**De asemenea, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:**

- dacă erupția se agravează, SAU

- dacă apar și alte simptome asociate erupției trecătoare pe piele, precum:
  - febră
  - oboseală
  - umflarea feței
  - umflarea ganglionilor limfatici, SAU
- dacă aveți o erupție pe piele extinsă pe o suprafață mare, însoțită de descuamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome asemănătoare gripei, veziculele dureroase pe piele, și vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale.

Medicul dumneavoastră va verifica erupția pentru a stabili cum să o trateze. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească tratamentul. Nu trebuie să reîncepeți tratamentul cu INCIVO dacă medicul dumneavoastră v-a întrerupt tratamentul.

**De asemenea, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- oboseală, slăbiciune, scurtarea respirației, stare de confuzie, și/sau senzație de „ritm cardiac galopant”. Acestea pot fi simptome de anemie (scăderea numărului de globule roșii din sânge)
- leșin
- inflamație dureroasă la nivelul articulațiilor, cel mai frecvent la nivelul piciorului (gută)
- tulburări de vedere
- sângerare la nivelul orificiului anal
- umflarea feței

Frecvența reacțiilor adverse asociate cu INCIVO este prezentată mai jos.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane):

- număr redus de globule roșii din sânge (anemie);
- greață, diaree, vărsături;
- inflamația venelor de la nivelul rectului sau orificiului anal (hemoroizi), durere la nivelul orificiului anal sau rectului;
- erupții trecătoare pe piele și mâncărimi ale pielii

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane):

- infecții fungice la nivelul cavității bucale;
- număr redus de trombocite în sânge, scădere a numărului de limfocite (un tip de globule albe din sânge), scădere a activității glandei tiroide, creștere a concentrației de acid uric în sânge, scădere a concentrației de potasiu din sânge, creștere a concentrației de bilirubină din sânge;
- modificări ale gustului;
- leșin;
- mâncărimi în jurul sau în zona orificiului anal sau rectului, sângerare în jurul sau în zona orificiului anal sau rectului, o fisură mică a pielii de la nivelul orificiului anal care poate provoca durere și/sau sângerare în timpul defecației;
- piele roșie, crăpată, uscată, descuamată (eczemă), erupție trecătoare pe piele însoțită de roșeață, crăpături, uscăciune, descuamare (erupție exfoliativă a pielii);
- umflarea feței, brațelor și/sau picioarelor (edeme);
- gust anormal al medicamentului.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 persoane):

- creștere a concentrației de creatinină din sânge;
- inflamație dureroasă a articulațiilor, cel mai frecvent la nivelul piciorului (gută);
- leziuni în spatele ochiului (retină);
- inflamație la nivelul orificiului anal și a rectului;
- pancreas inflammat
- erupții trecătoare pe piele severe, care pot fi însoțite de febră, oboseală, umflarea feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a numărului de eozinofile (un tip de globule albe din sânge), efecte la nivelul ficatului, rinichilor sau plămânilor (o reacție numită DRESS)

- blânde (urticarie).
- deshidratare. Semnele și simptomele deshidratării includ senzație accentuată de sete, senzație de gură uscată, scăderea frecvenței de urinare sau a volumului urinar și urină închisă la culoare. Este important să consumați lichide în timpul tratamentului de asociere cu INCIVO.

Reacții adverse rare (afectează mai puțin de 1 din 1000 persoane):

- o erupție trecătoare pe piele, severă, extinsă pe o suprafață mare, însoțită de exfoliere a pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome asemănătoare gripei, vezicule la nivelul cavității bucale, ochilor și/sau organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson).

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare așa cum este menționat în [Anexa V](#)\*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Vă rugăm să citiți și prospectele pentru peginterferon alfa și ribavirină referitor la reacțiile adverse raportate pentru aceste medicamente.

## 5. Cum se păstrează INCIVO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Comprimatele INCIVO trebuie păstrate în flaconul original. Păstrați flaconul închis etanș pentru a fi protejat de umiditate. Fiecare flacon conține un plic sau două cu desicant pentru a păstra comprimatele uscate. Nu îndepărtați acest desicant. Nu mâncați desicantul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține INCIVO

- Substanța activă este telaprevir. Fiecare comprimat INCIVO conține telaprevir 375 mg.
- Celelalte componente sunt:  
*nucleu:* acetat succinat de hipromeloză, hidrogen fosfat de calciu (anhidru), celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, laurilsulfat de sodiu, croscarmeloză sodică, stearil fumarat de sodiu.

*Film:* alcool polivinilic, macrogol, talc, dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172).

### Cum arată INCIVO și conținutul ambalajului

Comprimat filmat. Comprimate în formă de capsulă, de culoare galbenă, cu lungimea de aproximativ 20 mm, marcate "T375" pe una dintre fețe.

INCIVO este disponibil în ambalaje cu unul sau 4 flacoane într-o cutie de carton. Fiecare flacon conține unul sau două plicuri pentru a păstra comprimatele uscate (desicant).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorul autorizației de punere pe piață:

**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 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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  
Tel/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

**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

**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 1 494 567 444

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłżecka 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 Bucuresti, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiãle Latvijã  
Mūkusalas iela 101  
Rĩga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamentul nu mai este autorizat