

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

Eccipiente: 2,3 mg di sodio per compressa rivestita con film.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

INCIVO, in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti adulti con epatopatia compensata (compresa la cirrosi):

- che siano naïve al trattamento;
- che siano stati precedentemente trattati con interferone alfa (pegilato o non pegilato) da solo o in associazione a ribavirina, compresi i pazienti recidivanti, i *partial responder* ed i *null responder* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con INCIVO deve essere iniziato e monitorato da un medico con esperienza nella gestione dell'epatite C cronica.

#### Posologia

INCIVO, 1.125 mg (tre compresse rivestite con film da 375 mg) deve essere assunto per via orale due volte al giorno (b.i.d.) con il cibo. Alternativamente, 750 mg (due compresse da 375 mg) possono essere assunte per via orale ogni 8 ore (q8h) con il cibo. La dose totale giornaliera è di 6 compresse (2.250 mg). Assumere INCIVO senza cibo o senza rispettare l'intervallo tra le dosi può risultare in una diminuzione della concentrazione plasmatica di telaprevir che può ridurre l'effetto terapeutico di INCIVO.

INCIVO deve essere somministrato in associazione con ribavirina e peginterferone alfa-2a o -2b. Fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 5.1 riguardo alla selezione di peginterferone alfa-2a o -2b.

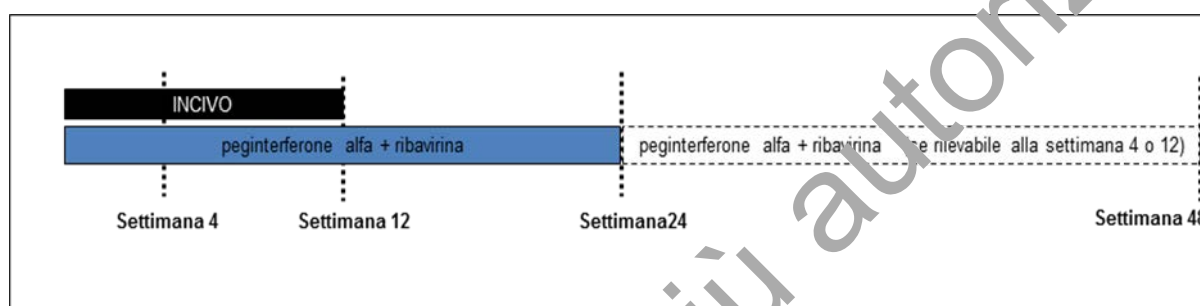
Per specifiche istruzioni sul dosaggio di peginterferone alfa e di ribavirina, si deve fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

*Durata del trattamento – Pazienti adulti naïve e pazienti recidivanti al precedente trattamento*

Il trattamento con INCIVO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e a ribavirina e somministrato per 12 settimane (vedere figura 1).

- I pazienti con acido ribonucleico del virus dell'epatite C (HCV-RNA) non rilevabile (target non rilevato) alle settimane 4 e 12 ricevono un ulteriore ciclo di 12 settimane di soli peginterferone alfa e ribavirina, per una durata totale del trattamento di 24 settimane.
- I pazienti con HCV-RNA rilevabile alle settimane 4 o 12 ricevono un ulteriore ciclo di 36 settimane di soli peginterferone alfa e ribavirina, per una durata totale del trattamento di 48 settimane.
- Per tutti pazienti con cirrosi a prescindere dalla non rilevabilità di HCV-RNA (target non rilevato) alle settimane 4 o 12, è raccomandato un ulteriore ciclo di 36 settimane di soli peginterferone alfa e ribavirina, per una durata totale del trattamento di 48 settimane (vedere paragrafo 5.1).

**Figura 1: Durata del trattamento in pazienti naïve e in pazienti recidivanti al precedente trattamento**

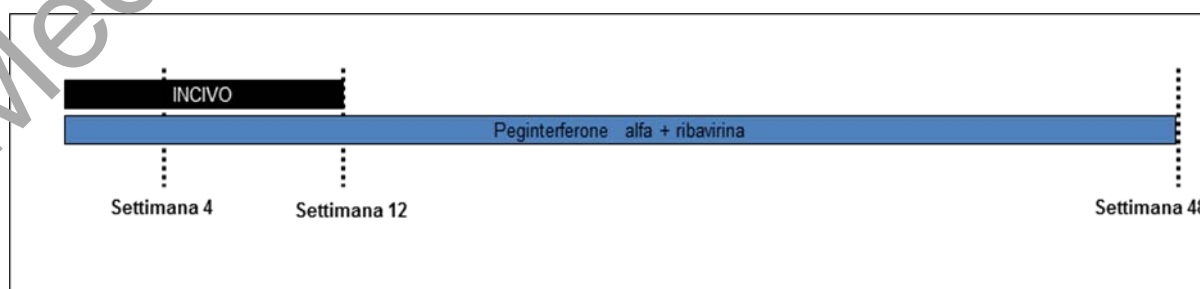


I livelli di HCV-RNA devono essere monitorati alle settimane 4 e 12 per determinare la durata del trattamento. Negli studi di fase 3 è stato utilizzato un sensibile test real-time PCR con un limite di quantificazione di 25 UI/ml e un limite di rilevazione di 10-15 UI/ml per determinare se i livelli di HCV-RNA fossero non rilevabili (target non rilevato) (vedere paragrafo 5.1). Livelli rilevabili di HCV RNA sotto il limite inferiore di quantificazione del test non devono essere usati in sostituzione di “non rilevabili” (target non rilevato) per prendere decisioni in merito alla durata del trattamento, poiché ciò potrebbe portare a una durata insufficiente del trattamento e a tassi di ricaduta più elevati. Vedere la tabella 1 per le Linee guida sull'interruzione del trattamento con INCIVO, Peginterferone alfa e Ribavirina.

*Durata del trattamento – Pazienti adulti già trattati partial responder o null responder*

Il trattamento con INCIVO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e a ribavirina e somministrato per 12 settimane, seguito da una terapia con soli peginterferone alfa e ribavirina (senza INCIVO), per una durata complessiva del trattamento di 48 settimane (vedere figura 2).

**Figura 2: Durata del trattamento per pazienti già trattati partial responder o null responder**



I livelli di HCV-RNA devono essere monitorati alle settimane 4 e 12. Vedere la tabella 1 per le Linee guida sull'interruzione del trattamento con INCIVO, Peginterferone alfa e Ribavirina.

### Tutti i pazienti

Poiché è altamente improbabile che pazienti con risposte virali inadeguate raggiungano una risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response - SVR*), si raccomanda che i pazienti con HCV-RNA > 1.000 UI/ml alla settimana 4 o alla settimana 12 interrompano la terapia (fare riferimento alla tabella 1).

<b>Tabella 1: Linee guida per l'interruzione del trattamento con INCIVO, Peginterferone alfa e Ribavirina.</b>		
<b>Medicinali</b>	<b>HCV RNA &gt; 1.000 UI/ml alla settimana 4 di trattamento<sup>a</sup></b>	<b>HCV RNA &gt; 1.000 UI/ml alla settimana 12 di trattamento<sup>a</sup></b>
<b>INCIVO</b>	Interruzione definitiva	Trattamento con INCIVO completato
<b>Peginterferone alfa e Ribavirina</b>	Interruzione definitiva	

<sup>a</sup> trattamento con INCIVO, peginterferone alfa e ribavirina. Queste linee guida possono non essere altrettanto applicabili quando è stato utilizzato un trattamento di induzione con peginterferone alfa e ribavirina prima di iniziare la terapia con INCIVO (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi di Fase 3, nessuno dei pazienti con HCV RNA > 1.000 UI/ml alla settimana 4 o alla settimana 12 ha raggiunto l'SVR continuando il trattamento con peginterferone alfa e ribavirina. Negli studi di Fase 3 in pazienti naïve al trattamento, 4/16 (25%) pazienti con livelli di HCV RNA tra 100 UI/ml e 1.000 UI/ml alla settimana 4 hanno raggiunto l'SVR. Nei pazienti con HCV RNA tra 100 UI/ml e 1.000 UI/ml alla settimana 12, 2/8 (25%) hanno raggiunto l'SVR.

Nei *null responders* al trattamento precedente, deve essere presa in considerazione l'effettuazione un ulteriore test HCV RNA tra le settimane 4 e 12. Se la concentrazione di HCV RNA è > 1.000 UI/ml, INCIVO, peginterferone alfa e ribavirina devono essere interrotti.

Per pazienti che ricevono un trattamento totale di 48 settimane, il peginterferone alfa e la ribavirina devono essere interrotti qualora alla settimana 24 e alla settimana 36 sia rilevabile l'HCV RNA.

INCIVO deve essere assunto con peginterferone alfa e ribavirina, per evitare un fallimento del trattamento.

Per evitare il fallimento del trattamento, la dose di INCIVO non deve essere ridotta né interrotta.

Se il trattamento con INCIVO viene interrotto per reazioni avverse al farmaco o a causa di una risposta virologica insufficiente, il trattamento con INCIVO non deve essere iniziato nuovamente.

Fare riferimento al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e di ribavirina per le linee guida sulle modifiche del dosaggio, sulle interruzioni, sospensioni o sulla ripresa di questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Quando somministrato due volte al giorno (b.i.d.), se un paziente dimentica una dose di INCIVO entro 6 ore dall'orario di assunzione abituale, deve essere informato di assumere la dose prescritta di INCIVO il prima possibile, accompagnata da cibo. Se un paziente dimentica una dose e sono trascorse più di 6 ore dall'orario di assunzione abituale di INCIVO, non deve assumere la dose dimenticata, ma riprendere il normale schema posologico.

Quando somministrato ogni 8 ore (q8h), se un paziente dimentica una dose di INCIVO entro 4 ore dall'orario di assunzione abituale, deve essere informato di assumere la dose prescritta di INCIVO il prima possibile, accompagnata da cibo. Se un paziente dimentica una dose e sono trascorse più di 4 ore dall'orario di assunzione abituale di INCIVO, non deve assumere la dose dimenticata, ma riprendere il normale schema posologico.

## Popolazioni speciali

### *Insufficienza renale*

Non esistono dati clinici sull'uso di INCIVO in pazienti con HCV e insufficienza renale di grado da moderato a grave ( $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$ ) (vedere paragrafo 4.4). In pazienti HCV-negativi con insufficienza renale grave, non sono stati osservati cambiamenti clinici rilevanti in seguito all'esposizione a telaprevir (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non è raccomandato l'aggiustamento della dose di INCIVO nei pazienti con insufficienza renale affetti da HCV.

Non ci sono dati clinici sull'uso di INCIVO in pazienti sottoposti ad emodialisi.

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina per i pazienti con  $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ .

### *Insufficienza epatica*

L'uso di INCIVO non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica di grado da moderato a grave (classe B o C di Child-Pugh, punteggio  $\geq 7$ ) o con epatopatia scompensata (ascite, encefalopatia ipertensiva portale, encefalopatia e/o ittero diverso da sindrome di Gilbert, vedere paragrafo 4.4). Non è necessario modificare il dosaggio di INCIVO, se somministrato a pazienti con epatite C e insufficienza epatica lieve (Classe A di Child-Pugh, punteggio 5-6).

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e di ribavirina che sono controindicati con punteggio  $\geq 6$  di Child-Pugh.

### *Co-infezione da HCV/virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1)*

I pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1 devono essere sottoposti allo stesso regime di trattamento dei pazienti con la sola infezione da HCV. Le interazioni farmacologiche devono essere attentamente prese in considerazione, vedere paragrafo 4.4 e 4.5.

Pazienti in trattamento con un regime terapeutico a base di efavirenz devono assumere INCIVO 1.125 mg ogni 8 ore.

Per i risultati ottenuti in pazienti con co-infezione HIV, vedere paragrafo 5.1.

### *Pazienti con trapianto di fegato senza cirrosi*

Il trattamento con INCIVO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e a ribavirina e somministrato per 12 settimane con un ulteriore ciclo di 36 settimane di soli peginterferone alfa e ribavirina, per una durata totale del trattamento di 48 settimane.

Non è richiesto l'aggiustamento delle dosi di INCIVO in pazienti stabili con trapianto di fegato (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). All'inizio del trattamento con INCIVO è raccomandata una dose più bassa di ribavirina ( $600 \text{ mg/die}$ ) (vedere paragrafo 5.1). All'inizio e durante l'interruzione del trattamento con INCIVO, i dosaggi di tacrolimus e ciclosporina A co-somministrati con INCIVO devono essere significativamente aggiustati (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5., Immunosoppressori).

### *Anziani*

I dati clinici disponibili sull'uso di INCIVO in pazienti affetti da HCV di età  $\geq 65$  anni sono limitati.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di INCIVO nei bambini di età  $< 18$  anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

I pazienti devono essere informati che le compresse vanno inghiottite intere (vale a dire che il paziente non deve masticare, rompere o sciogliere la compressa).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con principi attivi fortemente metabolizzati dal CYP3A e per i quali le elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi gravi e/o potenzialmente letali. Questi principi attivi comprendono alfuzosina, amiodarone, bepridil, chinidina, astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, derivati dell'ergot (diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), lovastatina, simvastatina, atorvastatina, sildenafil o tadalafil (solo se usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare), quetiapina e midazolam o triazolam somministrati per via orale (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con antiaritmici di classe Ia o III ad eccezione della lidocaina per uso endovenoso (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione di INCIVO con principi attivi che inducono fortemente il CYP3A, ad esempio rifampicina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale che possono quindi comportare una esposizione inferiore e una perdita di efficacia di INCIVO.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e di ribavirina per un elenco delle rispettive controindicazioni, poiché INCIVO deve essere impiegato in associazione a peginterferone alfa e a ribavirina.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Grave eruzione cutanea

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi, potenzialmente pericolose per la vita e fatali con il trattamento con INCIVO in associazione. Durante l'esperienza post-marketing è stata osservata Necrosi Epidermica Tossica (TEN), compreso un caso fatale (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con eruzione cutanea progressiva e sintomi sistemici che hanno continuato a ricevere il trattamento con INCIVO in associazione, sono stati riportati casi fatali dopo l'identificazione di una grave reazione cutanea.

Negli studi clinici di Fase 2 e 3, controllati con placebo, è stata segnalata una grave eruzione cutanea (principalmente eczematosa, con prurito, che ha interessato più del 50% della superficie corporea) nel 4,8% dei pazienti in terapia con il trattamento in associazione con INCIVO, rispetto allo 0,4% che ha ricevuto peginterferone alfa e ribavirina. I dati disponibili suggeriscono che peginterferone alfa e forse anche ribavirina possono contribuire alla frequenza e alla gravità dell'eruzione cutanea associata al trattamento con INCIVO in associazione.

Il 5,8% dei pazienti ha interrotto soltanto INCIVO a causa di eventi di eruzione cutanea e il 2,6% dei pazienti ha interrotto il trattamento in associazione con INCIVO per eventi di eruzione cutanea, rispetto a nessun paziente fra quelli trattati con peginterferone alfa e ribavirina.

In studi clinici di Fase 2 e 3, controllati con placebo, lo 0,4% dei pazienti ha avuto una sospetta Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (**DRESS**). Nell'esperienza clinica con INCIVO, meno dello 0,1% dei pazienti ha avuto la **Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)**. Tutte queste reazioni si sono risolte con l'interruzione del trattamento.

DRESS si presenta come una eruzione cutanea con eosinofilia associata, con una o più delle seguenti caratteristiche: febbre, linfadenopatia, edema facciale e coinvolgimento di organi interni (epatico, renale, polmonare). Si può manifestare in qualsiasi momento dopo l'inizio del trattamento, sebbene nella maggioranza dei casi sia comparso tra la sesta e la decima settimana dopo l'inizio del trattamento con INCIVO.

I medici prescrittori devono garantire che i pazienti siano totalmente informati in merito al rischio di eruzioni cutanee gravi, ed alla necessità di consultare immediatamente il medico se sviluppano una nuova eruzione cutanea o notano il peggioramento di una eruzione cutanea già esistente. La progressione di tutte le eruzioni cutanee deve essere monitorata fino alla risoluzione delle stesse. L'eruzione cutanea può richiedere diverse settimane per risolversi. Altri medicinali associati a gravi reazioni cutanee devono essere usati con cautela durante la somministrazione del trattamento.

combinato con INCIVO al fine di evitare potenziale confusione su quali medicinali potrebbero contribuire a gravi reazioni cutanee. In caso di una grave reazione cutanea, si deve considerare anche l'interruzione di altri medicinali noti per essere associati a gravi reazioni cutanee.

Per ulteriori informazioni sull'eruzione cutanea da lieve a moderata, vedere il paragrafo 4.8.

Le raccomandazioni per il monitoraggio delle eruzioni cutanee, e per l'interruzione di INCIVO, ribavirina e peginterferone alfa sono sintetizzate nella tabella seguente:

<b>Estensione e caratteristiche delle reazioni cutanee</b>	<b>Raccomandazioni per il Monitoraggio delle Reazioni cutanee, e per l'Interruzione di INCIVO, Ribavirina e Peginterferone alfa per Eruzione cutanea Grave</b>
Eruzione di grado lieve: eruzione cutanea localizzata e/o eruzione con distribuzione limitata (fino a diversi siti isolati sul corpo)	Monitorare la progressione o i sintomi sistemici fino alla risoluzione dell'eruzione cutanea.
Eruzione di grado moderato: eruzione diffusa $\leq 50\%$ della superficie corporea.	<p>Monitorare la progressione o i sintomi sistemici fino alla risoluzione dell'eruzione cutanea. Prendere in considerazione il consulto di uno specialista in dermatologia.</p> <p>Per l'eruzione di grado moderato che progredisce, deve essere presa in considerazione l'interruzione definitiva di INCIVO.</p> <p>Se l'eruzione non migliora entro 7 giorni dalla sospensione di INCIVO, deve essere interrotta la ribavirina.</p> <p>L'interruzione di ribavirina può essere necessaria anche prima se l'eruzione cutanea peggiora nonostante l'interruzione di telaprevir.</p> <p>Peginterferone alfa può essere continuato a meno che dal punto di vista medico non sia indicata l'interruzione.</p> <p>Per eruzione di grado moderato che diventa grave (<math>\geq 50\%</math> superficie corporea), interrompere definitivamente INCIVO (vedere sotto).</p>
Eruzione grave: estensione dell'eruzione $>50\%$ della superficie corporea o associata a vescicole, bolle, ulcerazioni diverse dalla SJS.	<p>Interrompere immediatamente e definitivamente INCIVO.</p> <p>È raccomandato il consulto di uno specialista in dermatologia.</p> <p>Monitorare la progressione o i sintomi sistemici fino alla risoluzione dell'eruzione cutanea.</p> <p>Peginterferone alfa e ribavirina possono essere continuati. Se non si osserva miglioramento entro 7 giorni dall'interruzione di INCIVO, si deve considerare una interruzione sequenziale o simultanea di ribavirina e/o peginterferone alfa. Se clinicamente indicato, può essere necessaria prima l'interruzione di peginterferone alfa e ribavirina.</p>

Gravi reazioni cutanee comprese eruzione con sintomi sistemici, eruzione cutanea grave progressiva, sospetto o diagnosi di eruzioni generalizzate bollose cutanee, DRESS, SJS/TEN, pustolosi acuta esantematica generalizzata, eritema multiforme	Interrompere immediatamente e definitivamente INCIVO, peginterferone alfa e ribavirina. Consultare uno specialista in dermatologia.
---	---

Se il trattamento con INCIVO è stato interrotto a causa di una reazione cutanea, non deve essere ripreso. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e di ribavirina, per le reazioni cutanee gravi associate a questi medicinali.

### Anemia

Negli studi clinici di Fase 2 e 3, controllati con placebo, l'incidenza complessiva e la gravità dell'anemia sono state superiori con il trattamento in associazione con INCIVO, rispetto alla terapia con i soli peginterferone alfa e ribavirina. Sono stati osservati valori di emoglobina  $< 10$  g/dl nel 34% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO e nel 14% dei pazienti trattati con peginterferone alfa e ribavirina. Sono stati osservati valori di emoglobina  $< 8,5$  g/dl nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO, rispetto al 2% dei pazienti trattati con peginterferone alfa e ribavirina. È stato riscontrato un calo dei livelli di emoglobina durante le prime 4 settimane di trattamento, con valori più bassi raggiunti alla fine del trattamento con INCIVO. I valori dell'emoglobina sono gradualmente migliorati al termine del trattamento con INCIVO.

L'emoglobina deve essere monitorata a intervalli regolari prima e durante il trattamento in associazione con INCIVO (vedere paragrafo 4.4, Analisi di laboratorio).

La riduzione della dose di ribavirina è la strategia da preferire per la gestione del trattamento dell'anemia emergente. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina, per le informazioni relative alla riduzione della dose e/o l'interruzione di ribavirina. Se ribavirina viene interrotta definitivamente per la gestione dell'anemia, anche INCIVO deve essere interrotto definitivamente. Se INCIVO viene interrotto per anemia, i pazienti possono continuare il trattamento con peginterferone alfa e ribavirina. Ribavirina può essere assunta nuovamente in base alle linee guida sulla modifica del dosaggio di ribavirina. La dose di INCIVO non deve essere ridotta e non può essere somministrato nuovamente in caso di interruzione.

### Gravidanza e misure contraccettive.

Poiché INCIVO deve essere utilizzato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, le controindicazioni e le avvertenze relative a questi medicinali valgono anche per l'associazione terapeutica.

Sono stati dimostrati significativi effetti teratogeni e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina; pertanto occorre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile.

Le pazienti di sesso femminile in età fertile ed i loro partner, così come i pazienti di sesso maschile e le loro partner, devono utilizzare 2 misure contraccettive efficaci durante ed in seguito al trattamento con INCIVO come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per ribavirina, e come descritto sotto.

I contraccettivi ormonali possono essere continuati ma possono non essere affidabili durante il trattamento con INCIVO e nei due mesi successivi alla cessazione del trattamento con INCIVO (vedere paragrafo 4.5). Durante questo periodo, le pazienti in età fertile devono utilizzare due misure contraccettive non-ormonali efficaci. Due mesi dopo il completamento del trattamento con INCIVO, i contraccettivi ormonali sono di nuovo appropriati come uno dei due metodi efficaci per il controllo delle nascite.

Per ulteriori informazioni, vedere i paragrafi 4.5 e 4.6.



### Effetti cardiovascolari

I risultati di uno studio condotto in volontari sani hanno dimostrato un modesto effetto di telaprevir a una dose di 1.875 mg ogni 8 ore sull'intervallo QTcF con un aumento medio massimo placebo-regolato di 8,0 msec (IC al 90%: 5,1-10,9) (vedere il paragrafo 5.1). L'esposizione a questa dose era paragonabile a quella nei pazienti con infezione da HCV, che hanno ricevuto una dose di INCIVO da 750 mg ogni 8 ore, più peginterferone alfa e ribavirina. Non è certa la potenziale rilevanza clinica di questi dati.

INCIVO deve essere usato con cautela con gli antiaritmici di Classe Ic propafenone e flecainide, includendo un appropriato monitoraggio clinico e con ECG.

Si raccomanda cautela quando si prescrive INCIVO unitamente a medicinali noti per indurre un prolungamento del QT e che sono substrati del CYP3A, come eritromicina, claritromicina, telitromicina, posaconazolo, voriconazolo, ketoconazolo, tacrolimo, salmeterolo (vedere paragrafo 4.5). Deve essere evitata la co-somministrazione di INCIVO e domperidone (vedere paragrafo 4.5). INCIVO può aumentare le concentrazioni del farmaco co-somministrato comportando un aumento del rischio di reazioni avverse cardiache associate. Nel caso in cui la co-somministrazione di tali medicinali e INCIVO sia ritenuta strettamente necessaria, si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, comprese valutazioni dell'ECG. Vedere anche il paragrafo 4.5 per i medicinali che risultano controindicati con INCIVO.

Evitare l'uso di INCIVO in pazienti con prolungamento congenito del QT, o con anamnesi familiari di prolungamento congenito del QT o di morte improvvisa. Nel caso in cui il trattamento con INCIVO sia ritenuto strettamente necessario, occorre monitorare i pazienti attentamente ed effettuare valutazioni dell'ECG.

Usare INCIVO con cautela in pazienti con:

- anamnesi di prolungamento del QT acquisito
- bradicardia clinicamente rilevante (frequenza cardiaca persistente < 50 bpm);
- anamnesi di insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra;
- necessità di assumere medicinali noti per prolungare l'intervallo del QT, ma il metabolismo dei quali non sia principalmente dipendente dal CYP3A4 (ad esempio, metadone, vedere paragrafo 4.5).

Tali pazienti devono essere attentamente monitorati, incluse valutazioni dell'ECG.

I disturbi elettrolitici (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia) devono essere monitorati e corretti, se necessario, prima di iniziare il trattamento con INCIVO e durante la terapia.

### Uso nei pazienti con patologia epatica avanzata

Ipoalbuminemia e bassa conta piastrinica sono stati identificati come predittori di gravi complicazioni di patologia epatica, così come nel caso di regimi terapeutici a base di interferone (ad esempio scompenso epatico, grave infezione batterica). Inoltre, percentuali elevate di anemia sono state osservate durante l'uso di INCIVO con peginterferone e ribavirina nei pazienti con queste caratteristiche. INCIVO in associazione a peginterferone e ribavirina non è raccomandato in pazienti con piastrine < 90.000/mm<sup>3</sup> e/o albumina < 3,3 g/dl. Quando INCIVO è usato nei pazienti con patologia epatica avanzata è raccomandato un attento monitoraggio e una gestione precoce degli eventi avversi.

### Analisi di laboratorio

I livelli di HCV-RNA devono essere monitorati alle settimane 4 e 12, e in base a quanto clinicamente indicato (vedere anche le linee guida per l'interruzione di INCIVO, paragrafo 4.2).

Le valutazioni di laboratorio di seguito riportate (esame emocromocitometrico completo con conta leucocitaria differenziale, elettroliti, creatinina sierica, test di funzionalità epatica, TSH, acido urico) devono essere effettuate in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento in associazione con INCIVO.

Seguono i valori basali raccomandati per iniziare il trattamento in associazione con INCIVO:

- Emoglobina:  $\geq 12$  g/dl (donne);  $\geq 13$  g/dl (uomini)
- Conta piastrinica  $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Conta assoluta dei neutrofilii  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Funzionalità tiroidea adeguatamente controllata (TSH)
- Clearance della creatinina calcolata  $\geq 50$  ml/min.
- Potassio  $\geq 3,5$  mmol/l
- Albumina  $> 3,3$  g/dl

Si raccomanda di eseguire le valutazioni ematologiche (compresa la conta leucocitaria differenziale) alle settimane 2, 4, 8 e 12 e quando clinicamente opportuno.

Si raccomanda di effettuare le valutazioni chimiche (elettroliti, creatinina sierica, acido urico, enzimi epatici, bilirubina, TSH) con la stessa frequenza degli esami ematologici o secondo quanto richiesto dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 4.8).

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e di ribavirina, compresi i requisiti per il test di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### Uso di INCIVO in associazione con peginterferone alfa-2b

Gli studi di Fase 3 sono stati tutti condotti con peginterferone alfa-2a in associazione con INCIVO e ribavirina. Non ci sono dati sull'uso di INCIVO in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti pre-trattati e dati limitati nei pazienti naïve. In uno studio in aperto i pazienti naïve trattati con peginterferone alfa-2a/ribavirina (n = 80) o peginterferone alfa-2b/ribavirina (n = 81) in associazione con INCIVO, hanno avuto percentuali simili di SVR. Tuttavia, i pazienti trattati con peginterferone alfa-2b hanno avuto più di frequente "breakthrough virologico" (rialzo della carica virale in corso di trattamento), ed avevano minore probabilità di soddisfare i criteri per ridurre la durata del trattamento totale (vedere paragrafo 5.1).

#### Aspetti generali

INCIVO non deve essere somministrato in monoterapia e deve essere prescritto solo in associazione a entrambi i medicinali peginterferone alfa e ribavirina. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e di ribavirina deve essere pertanto consultato prima di iniziare la terapia con INCIVO.

Non esistono dati clinici su pazienti sottoposti nuovamente a trattamento, dopo fallimento della terapia a base di un inibitore della proteasi NS3-4A dell'HCV (vedere paragrafo 5.1).

#### Risposta virologica insufficiente

Nei pazienti che hanno una risposta virale inadeguata, è necessario interrompere il trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4, Analisi di laboratorio).

#### Uso di INCIVO nel trattamento di altri genotipi di HCV

Non ci sono dati clinici sufficienti per supportare il trattamento di pazienti con genotipi di HCV diversi dal genotipo 1. Pertanto, è controindicato l'uso di INCIVO in pazienti con HCV di genotipo diverso da 1.

#### Insufficienza renale

La sicurezza e l'efficacia in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (CrCl  $< 50$  ml/min) e in pazienti sottoposti ad emodialisi non sono state stabilite. Fare riferimento al paragrafo 4.4, Analisi di laboratorio.

Fare anche riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina per i pazienti con CrCL  $< 50$  ml/min (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Insufficienza epatica

INCIVO non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh, punteggio  $\geq 10$ ) o con epatopatia scompensata (ascite, emorragia ipertensiva portale, encefalopatia e/o

ittero diverso da sindrome di Gilbert) e pertanto il suo uso non è raccomandato in queste popolazioni di pazienti.

INCIVO non è stato studiato in pazienti infetti da HCV con insufficienza epatica moderata (classe B di Child-Pugh, punteggio 7-9). In pazienti HCV negativi con insufficienza epatica moderata, è stata osservata una riduzione dell'esposizione a telaprevir. Non è stata determinata la dose appropriata di INCIVO per i pazienti affetti da epatite C con insufficienza epatica moderata. In questi pazienti, l'uso di INCIVO non è pertanto raccomandato (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2).

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e di ribavirina, che devono essere co-somministrati con INCIVO.

#### Pazienti sottoposti a trapianto di organi

INCIVO in combinazione con peginterferone alfa e ribavirina è stato valutato in 74 pazienti infetti da HCV-1 con trapianto di fegato senza cirrosi che hanno ricevuto tacrolimus o ciclosporina A. All'inizio del trattamento con INCIVO, le dosi co-somministrate di tacrolimus o ciclosporina A devono essere considerevolmente ridotte, incluso un prolungamento nell'intervallo di somministrazione per tacrolimus al fine di mantenere le concentrazioni plasmatiche terapeutiche dell'immunosoppressore.

Al termine del trattamento con INCIVO, le dosi di tacrolimus o ciclosporina A devono essere aumentate, e l'intervallo di somministrazione per tacrolimus dovrà essere ridotto.

Alcuni pazienti possono richiedere dosi più alte di tacrolimus o ciclosporina A rispetto all'inizio del trattamento. Queste modifiche devono essere basate sul monitoraggio frequente delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus o ciclosporina A durante il trattamento con INCIVO.

Per informazioni sull'uso di INCIVO in associazione con peginterferone alfa e ribavirina in pazienti infetti da HCV-1 naive al trattamento e pre-trattati che sono stati sottoposti a trapianto di fegato ed erano in un regime stabile con gli immunosoppressori tacrolimus o ciclosporina A, vedere paragrafi 4.2, 4.5, immunosoppressori, 4.8, e 5.1.

Non sono disponibili dati clinici sul trattamento di pazienti nella fase pre- o peri- trapianto di fegato o altro organo con INCIVO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

#### Co-infezione da HCV/HIV

Interazioni tra telaprevir e altri agenti HIV antiretrovirali sono frequenti e devono essere attentamente seguite le raccomandazioni presenti in tabella 2, paragrafo 4.5.

Tra i regimi HIV che possono essere utilizzati (non limitati a quelli di seguito) i seguenti dovrebbero essere presi in considerazione:

Atazanavir/ritonavir: questa combinazione è associata ad un'alta frequenza di iperbilirubinemia/ ittero. Nello studio HPC5002 (vedere paragrafo 4.8 e 5.1), sono state osservate reazioni transitorie di grado 3 ( $2,5$  to  $\leq 5$  X ULN) e grado 4 ( $> 5$  X ULN) di aumento dei livelli di bilirubina durante il trattamento con INCIVO nel 39% e nel 22% dei 59 pazienti trattati con atazanavir/ritonavir, rispettivamente.

Efficacemente con questa combinazione, la dose di telaprevir deve essere aumentata fino a 1.125 mg tre volte al giorno (ogni 8h).

#### Co-infezione da HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Non esistono dati disponibili sull'uso di INCIVO in pazienti con co-infezione da HCV/HBV.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di INCIVO è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché la sicurezza e l'efficacia in questa popolazione di pazienti non sono state stabilite.

#### Malattie della tiroide

Durante il trattamento di combinazione con INCIVO può verificarsi l'aumento della tireotropina (TSH), che può indicare il peggioramento o la ricomparsa di ipotiroidismo pre-esistente o passato, o

una nuova insorgenza di ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8). I livelli di TSH devono essere determinati prima e durante il trattamento di combinazione con INCIVO e trattati in modo clinicamente appropriato, includendo un potenziale aggiustamento della terapia sostitutiva tiroidea in pazienti con ipotiroidismo pre-esistente (vedere paragrafo 4.4, Analisi di laboratorio).

#### Interazioni con medicinali

Telaprevir è un forte inibitore del CYP3A4, un importante enzima metabolizzante dei farmaci. Sono previsti aumenti dell'esposizione sistemica se telaprevir è associato a medicinali altamente metabolizzati da questo enzima. Fare riferimento al paragrafo 4.3 per una lista di medicinali che sono controindicati in associazione ad INCIVO a causa degli eventi avversi potenzialmente letali o per la potenziale perdita di efficacia terapeutica di INCIVO. Fare riferimento al paragrafo 4.5 per le interazioni farmaco-farmaco stabilite e altre potenzialmente significative.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti di INCIVO

Questo farmaco contiene circa 2,3 mg di sodio per compressa, che deve essere tenuto in considerazione per i pazienti in regime alimentare a contenuto di sodio controllato.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Telaprevir è in parte metabolizzato a livello epatico dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P (P-gp). Anche altri enzimi sono coinvolti nel metabolismo (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione di INCIVO e di medicinali che inducono il CYP3A e/o la P-gp può ridurre considerevolmente le concentrazioni plasmatiche di telaprevir. La co-somministrazione di INCIVO e di medicinali che inibiscono il CYP3A e/o la P-gp può aumentare le concentrazioni plasmatiche di telaprevir.

INCIVO è un forte inibitore del CYP3A4 tempo-dipendente e inibisce considerevolmente anche la P-gp. La dipendenza dal tempo indica che l'inibizione del CYP3A4 può essere più intensa durante le prime 2 settimane di trattamento. Dopo la fine del trattamento, può essere necessaria circa una settimana affinché l'inibizione scompaia definitivamente. La somministrazione di INCIVO può aumentare l'esposizione sistemica ai medicinali che sono substrati di CYP3A o della P-gp, per i quali possono essere aumentati o prolungati gli effetti terapeutici e le reazioni avverse. Sulla base dei risultati degli studi clinici di interazione farmaco-farmaco (ad es. escitalopram, zolpidem, etinilestradiolo), non può essere esclusa l'induzione di enzimi metabolici da parte di telaprevir.

Telaprevir inibisce i trasportatori polipeptidici di anioni organici (OATP) OATP1B1 e OATP2B1. Si deve prestare cautela quando INCIVO viene co-somministrato insieme ai farmaci trasportati da questi trasportatori come fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pivalastatina, bosentan e repaglinide (vedere tabella 2). La simvastatina è controindicata a causa del predicibile marcato aumento dell'esposizione causato da meccanismi multipli.

Sulla base degli studi *in vitro*, telaprevir può aumentare potenzialmente le concentrazioni plasmatiche di medicinali per i quali l'escrezione è dipendente dal trasportatore MATE (*multidrug and toxin extrusion*)-1 e MATE2-K (vedere tabella 2).

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### Controindicazioni di uso concomitante (vedere paragrafo 4.3)

INCIVO non deve essere somministrato contemporaneamente a medicinali che sono altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali le elevate concentrazioni plasmatiche sono associate ad eventi gravi e/o potenzialmente fatali quali aritmia cardiaca (es. amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, pimozide, chinidina, terfenadina), o vasospasmo periferico oppure ischemia (es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), o miopatia, compresa rhabdomiolisi (es. lovastatina, simvastatina, atorvastatina), o sedazione prolungata o aumentata o depressione respiratoria (es. quetiapina, midazolam o triazolam somministrati per via orale), o ipotensione o aritmia cardiaca (es. alfuzosina e sildenafil per l'ipertensione arteriosa polmonare).

INCIVO non deve essere somministrato contemporaneamente ad antiaritmici di Classe Ia o III, eccetto la lidocaina per somministrazione endovenosa.

INCIVO deve essere usato con cautela con gli antiaritmici di Classe Ic propafenone e flecainide, includendo un appropriato monitoraggio clinico ed ECG (vedere paragrafo 4.4).

#### *Rifampicina*

Rifampicina riduce l'AUC plasmatica di telaprevir di circa il 92%. Pertanto, INCIVO non deve essere co-somministrato con rifampicina.

#### *Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)*

Le concentrazioni plasmatiche di telaprevir possono essere ridotte dall'uso concomitante di preparati di origine vegetale contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). I preparati di origine vegetale che contengono l'Erba di San Giovanni non devono pertanto essere associati a INCIVO.

#### *Carbamazepina, fenitoina e fenobarbital*

La co-somministrazione con induttori può portare ad una minore esposizione a telaprevir con il rischio di una minore efficacia. Potenti induttori di CYP3A, come carbamazepina, fenitoina e fenobarbital, sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

#### *Induttori lievi e moderati di CYP3A*

Gli induttori lievi e moderati di CYP3A devono essere evitati, particolarmente in pazienti che sono precedenti *non-responders* (*partial* o *null responders* a peginterferone alfa/ribavirina), a meno che non vengano date specifiche raccomandazioni di dosaggio (fare riferimento alla tabella 2).

#### Altre associazioni

La Tabella 2 fornisce raccomandazioni sul dosaggio in seguito a interazioni farmacologiche con INCIVO. Tali raccomandazioni si basano su studi d'interazione farmacologica (indicati con \*) oppure sulle interazioni previste in base al livello di interazione atteso ed al potenziale di reazioni avverse gravi o di perdita di efficacia. La maggior parte degli studi di interazione farmaco-farmaco sono stati eseguiti con una dose di telaprevir pari a 750 mg ogni 8 ore (q8h). Poiché il regime di 1.125 mg b.i.d. risulta nella stessa dose giornaliera, con esposizioni al farmaco simili, si prevede che le relative interazioni farmacologiche siano simili.

La direzione della freccia (↑ = aumento, ↓ = riduzione, ↔ = nessun cambiamento) di ciascun parametro farmacocinetico si basa sull'intervallo di confidenza al 90% del rapporto medio geometrico entro (↔), inferiore (↓) o superiore (↑) a un intervallo di 80-125%.

<b>Tabella 2: INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO CON ALTRI PRODOTTI MEDICINALI</b>		
<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Effetto sulla concentrazione di INCIVO o del farmaco concomitante e possibile meccanismo</b>	<b>Commento clinico</b>
<b>ANALGESICI</b>		
alfentanil Fentanil	↑ alfentanil ↑ fentanil	È raccomandato un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi (incluso la depressione respiratoria) quando telaprevir è co-somministrato con alfentanil o fentanil, incluse preparazioni di fentanil orali, buccali, nasali e transdermiche a rilascio prolungato o transmucosali specialmente all'inizio del trattamento. Può essere necessario l'aggiustamento della dose di fentanil o alfentanil. Gli effetti più marcati sono attesi con le formulazioni di fentanil orale, nasale e buccale sublinguale.
<b>ANTIARITMICI</b>		
lidocaina (endovenoso)	↑ lidocaina inibizione del CYP3A	Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico quando lidocaina per uso endovenoso viene somministrata per il trattamento dell'aritmia ventricolare acuta.
digossina*	↑ digossina AUC 1,85 (1,70-2,00) C <sub>max</sub> 1,59 (1,30-1,65) effetto sul trasporto della P-gp nell'intestino	Inizialmente, deve essere prescritta la dose più bassa di digossina. Le concentrazioni di digossina sierica devono essere monitorate e utilizzate per la titolazione del dosaggio di digossina, così da ottenere l'effetto clinico desiderato.
<b>ANTIBATTERICI</b>		
claritromicina eritromicina telitromicina Troleandomicina	↑ telaprevir ↑ antibatterici inibizione del CYP3A	Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico se co-somministrati a INCIVO. Con claritromicina ed eritromicina sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo del QT e di <i>torsade de pointes</i> . Il prolungamento dell'intervallo del QT è stato segnalato con telitromicina (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Warfarin	↑ o ↓ warfarin modulazione di enzimi metabolici	Si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina internazionale ( <i>international normalised ratio</i> - INR), in caso di co-somministrazione di warfarin e telaprevir.

Dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprevir effetto sul trasporto della P-gp nell'intestino	Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico e di laboratorio.
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
carbamazepina*	↓ telaprevir AUC 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) ↔ carbamazepina AUC 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) induzione del CYP3A per carbamazepina e inibizione del CYP3A per telaprevir	La co-somministrazione con carbamazepina è controindicata.
fenitoina*	↓ telaprevir AUC 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) ↑ fenitoina AUC 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) induzione del CYP3A per fenitoina e inibizione del CYP3A per telaprevir	La co-somministrazione con fenitoina è controindicata.
Fenobarbitale	↓ telaprevir ↑ o ↓ fenobarbitale induzione del CYP3A per fenobarbitale e inibizione del CYP3A per telaprevir	La co-somministrazione con fenobarbitale è controindicata.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 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) meccanismo non noto	Non è nota la rilevanza clinica. Può rendersi necessario un aumento della dose, se associato a telaprevir.
Trazodone	↑ trazodone inibizione del CYP3A	La co-somministrazione può comportare possibili eventi avversi come nausea, capogiri, ipotensione e sincope. Se trazodone è utilizzato con telaprevir, l'associazione deve essere impiegata con cautela e deve essere presa in considerazione una dose inferiore di trazodone.
<b>ANTI-DIABETICI</b>		
metformina	↑ metformina inibizione di MATE-1 e MATE2-K	È raccomandato un attento monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza della metformina quando si inizia e si interrompe INCIVO nei pazienti che ricevono metformina. Può essere necessario un aggiustamento della dose di metformina.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Domperidone	↑ domperidone inibizione del CYP3A	Deve essere evitata la co-somministrazione di domperidone con INCIVO (vedere paragrafo 4.4).

<b>ANTIMICOTICI</b>		
ketoconazolo* itraconazolo posaconazolo Voriconazolo	<p>↑ ketoconazolo (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C<sub>max</sub> 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketoconazolo (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C<sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (con ketoconazolo 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C<sub>max</sub> 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazolo ↑ posaconazolo ↑ o ↓ voriconazolo</p> <p>inibizione del CYP3A. A causa di enzimi multipli coinvolti nel metabolismo di voriconazolo, è difficile prevedere l'interazione con telaprevir.</p>	<p>Quando è necessaria la co-somministrazione, sono controindicate elevate dosi di itraconazolo (&gt; 200 mg/die) o di ketoconazolo (&gt; 200 mg/die). Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico per itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo.</p> <p>Con voriconazolo e posaconazolo sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo del QT e di <i>torsade de pointes</i>. Il prolungamento dell'intervallo QT è stato segnalato con ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Voriconazolo non deve essere somministrato ai pazienti in terapia con telaprevir, a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non ne giustifichi l'impiego.</p>
<b>ANTIGOTTOSI</b>		
Colchicina	<p>↑ colchicina inibizione del CYP3A</p>	<p>Nei pazienti con insufficienza renale o epatica non devono assumere colchicina assieme ad INCIVO, a causa del rischio di tossicità della colchicina. Nei pazienti con funzionalità renale ed epatica nella norma si raccomanda di interrompere il trattamento con colchicina, o di effettuare solo un trattamento limitato di colchicina a dose ridotta.</p>
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifabutina	<p>↓ telaprevir ↑ rifabutina induzione del CYP3A per rifabutina, inibizione del CYP3A per telaprevir</p>	<p>Telaprevir può essere meno efficace a causa della riduzione delle concentrazioni. L'uso concomitante di rifabutina e telaprevir è controindicato.</p>
rifampicina*	<p>↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C<sub>max</sub> 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicina induzione del CYP3A per rifampicina, inibizione del CYP3A per telaprevir</p>	<p>La co-somministrazione di rifampicina con telaprevir è controindicata.</p>
<b>ANTI PSICOTICI</b>		
Quetiapina	<p>A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di telaprevir, è previsto un aumento delle concentrazioni di quetiapina.</p>	<p>La somministrazione concomitante di INCIVO e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina. L'aumento delle concentrazioni di quetiapina può portare al coma.</p>
<b>BENZODIAZEPINE</b>		
alprazolam*	<p>↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C<sub>max</sub> 0,97 (0,92-1,03)</p>	<p>Rilevanza clinica non nota.</p>



midazolam* somministrato per via parenterale	↑ midazolam (endovenoso) AUC 3,40 (3,04-3,79) C <sub>max</sub> 1,02 (0,80-1,31)	La co-somministrazione deve essere effettuata in un ambiente che garantisca un monitoraggio clinico e un'adeguata gestione medica in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di midazolam somministrato per via parenterale, soprattutto se viene somministrato più di una singola dose di midazolam.  La co-somministrazione di midazolam o triazolam per via orale e telaprevir è controindicata.
midazolam* somministrato per via orale	↑ midazolam (orale) AUC 8,96 (7,75-10,35) C <sub>max</sub> 2,86 (2,52-3,25)	
triazolam somministrato per via orale	↑ triazolam  inibizione di CYP3A	
zolpidem (sedativo non benzodiazepinico)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C <sub>max</sub> 0,58 (0,52-0,66) meccanismo non noto	Rilevanza clinica non nota. L'aumento delle dose di zolpidem può essere richiesto per mantenere l'efficacia.
<b>BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO</b>		
amlodipina*	↑ amlodipina AUC 2,79 (2,58-3,01) C <sub>max</sub> 1,27 (1,21-1,33) inibizione del CYP3A	Occorre cautela e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di amlodipina. Si raccomanda un monitoraggio clinico.
diltiazem felodipina nicardipina nifedipina nisoldipina Verapamil	↑ bloccanti del canale del calcio inibizione del CYP3A e/o effetto sul trasporto della P-gp nell'intestino	Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico dei pazienti.
<b>ANTAGONISTI DEL CCR5</b>		
maraviroc*	↑ maraviroc AUC <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) Le concentrazioni di telaprevir probabilmente non sono influenzate dalla co-somministrazione di maraviroc (sulla base dei dati storici e della via di eliminazione di telaprevir).	Maraviroc 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con telaprevir.
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
Sistemiche Desametasone	↓ telaprevir induzione del CYP3A	L'uso concomitante può provocare una perdita dell'effetto terapeutico di telaprevir. Pertanto quest'associazione deve essere utilizzata con cautela, oppure occorre prendere in considerazione alternative terapeutiche.
inalati/nasali fluticasone Budesonide	↑ fluticasone ↑ budesonide inibizione del CYP3A	La co-somministrazione di fluticasone o budesonide e telaprevir è controindicata a meno che il beneficio potenziale per il paziente non superi il rischio di effetti collaterali dei corticosteroidi sistemici.

<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI PER L'ENDOTELINA</b>		
Bosentan	<p>↑ bosentan ↓ telaprevir induzione del CYP3A per bosentan, inibizione del CYP3A e dei trasportatori polipeptidici di anioni organici (OATP) per telaprevir</p>	Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico.
<b>ANTIVIRALI CONTRO IL VIRUS DELL'HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI (IP) DELL'HIV</b>		
atazanavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 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 AUC 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) inibizione del CYP3A per telaprevir</p>	La iperbilirubinemia è frequente in questo tipo di combinazione. Un monitoraggio clinico e di laboratorio è raccomandato per iperbilirubinemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
darunavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 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/ritonavir AUC 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) meccanismo non noto</p>	La co-somministrazione di darunavir/ritonavir e telaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 sui pazienti).
fosamprenavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,74) C<sub>max</sub> 0,67 (0,63-0,71) C<sub>min</sub> 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,55 (0,49-0,58) C<sub>max</sub> 0,5 (0,49-0,70) C<sub>min</sub> 0,44 (0,40-0,50) meccanismo non noto</p>	La co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir e telaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
lopinavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 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 AUC 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) meccanismo non noto</p>	La co-somministrazione di lopinavir/ritonavir e telaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANTIVIRALI CONTRO IL VIRUS DELL'HIV: INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA</b>		
efavirenz*	<p>↓ telaprevir 1.125 mg ogni 8 h (relativo a 750 mg ogni 8 h) AUC 0,82 (0,73-0,92) C<sub>max</sub> 0,86 (0,76-0,97) C<sub>min</sub> 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1.125 mg ogni 8 h) AUC 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) induzione del CYP3A per efavirenz.</p>	Se co-somministrato, deve essere usato telaprevir 1.125 mg ogni 8 h (vedere paragrafo 4.4).

tenofovir disoproxil fumarato*	↔ telaprevir AUC 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 AUC 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) effetto sul trasporto della P-gp nell'intestino	È necessario intensificare il monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).
abacavir Zidovudina	Non studiato.	Non può essere escluso un effetto di telaprevir sull'enzima UDP-glucoroniltrasferasi, e ciò può influenzare le concentrazioni plasmatiche di abacavir e zidovudina.
etravirina*	↓ telaprevir 750 mg ogni 8 ore AUC 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) ↔ etravirina (+ TVR 750 mg ogni 8 ore) AUC 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)	Se co-somministrato, non è richiesto l'aggiustamento della dose.
rilpivirina*	↓ telaprevir 750 mg ogni 8 ore AUC 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) ↑ rilpivirina (+ TVR 750 mg ogni 8 ore) AUC 1,78 (1,44-2,20) C <sub>max</sub> 1,49 (1,20-1,74) C <sub>min</sub> 1,97 (1,52-2,41)	Se co-somministrato, non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>INIBITORI DELL'INTEGRASI</b>		
raltegravir*	↔ telaprevir AUC 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 AUC 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)	Se co-somministrato, non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>INIBITORI DELL'HMG-CoA REDUTTASI</b>		
atorvastatina*	↑ atorvastatina AUC 7,88 (6,82-9,07) C <sub>max</sub> 10,6 (8,74-12,85) inibizione del CYP3A e di OATP per telaprevir	La co-somministrazione di atorvastatina e telaprevir è controindicata.
fluvastatina pitavastatina pravastatina Rosuvastatina	↑ statina inibizione di CYP3A e di OATP per telaprevir	È richiesta cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico.  Fare riferimento al paragrafo 4.3 per gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi controindicati con INCIVO.

<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI/ESTROGENI</b>		
etinilestradiolo* noretindrone*	↓ etinilestradiolo AUC 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) ↔ noretindrone AUC 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) meccanismo non noto	È necessario utilizzare misure contraccettive non ormonali aggiuntive quando vengono co-somministrati contraccettivi ormonali e telaprevir. Le pazienti che assumono estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere monitorate clinicamente per individuare eventuali segni di carenza di estrogeni. Fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.6.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
ciclosporina* tacrolimo* sirolimus	↑ ciclosporina AUC 4,64 (3,90-5,51) C <sub>max</sub> 1,32 (1,08-1,60)  ↑ tacrolimo AUC 70,3 (52,9-93,4)** C <sub>max</sub> 9,35 (6,73-13,0)** ↑ sirolimus  ↑ telaprevir  **calcolati sulla base dei dati ottenuti con una riduzione della dose  inibizione del CYP3A inibizione delle proteine di trasporto.	Saranno richieste considerevoli riduzioni della dose di immunosoppressore con o senza un prolungamento degli intervalli tra le dosi. Durante la co-somministrazione con telaprevir, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli ematici dell'immunosoppressore, della funzionalità renale e degli effetti correlati all'immunosoppressore. Tacrolimo può prolungare l'intervallo del QT (vedere paragrafo 4.4).
<b>BETA-AGONISTI DA INALAZIONE</b>		
Salmeterolo	↑ salmeterolo inibizione del CYP3A	La somministrazione concomitante di salmeterolo e telaprevir non è raccomandata. L'associazione può comportare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati a salmeterolo, compreso il prolungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale (vedere paragrafo 4.4).
<b>SECRETAGOGHI DELL'INSULINA</b>		
Repaglinide	↑ repaglinide inibizione di OATP per telaprevir	È richiesta cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico.

<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
metadone*	<p>↓ R-metadone AUC 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>Nessun effetto sulle concentrazioni di R-metadone non legato.</p> <p>Spiazzamento del metadone dalle proteine plasmatiche.</p>	<p>Non occorre alcun aggiustamento del dosaggio di metadone quando s'inizia la co-somministrazione con telaprevir. Tuttavia, si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, poiché è possibile che in alcuni pazienti si renda necessario un aggiustamento della dose di metadone durante la terapia di mantenimento. Sono stati segnalati casi prolungamento dell'intervallo del QT e di <i>torsade de pointes</i> con metadone (vedere paragrafo 4.1). L'ECG deve essere monitorato al basale e regolarmente durante il trattamento con telaprevir.</p>
buprenorfina*	<p>↔ buprenorfina AUC 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>Nessun aggiustamento della dose di buprenorfina è richiesto quando co-somministrato con telaprevir.</p>
<b>INIBITORI DELLA PDE-5</b>		
sildenafil tadalafil Vardenafil	<p>↑ inibitori della PDE-5 inibizione del CYP3A</p>	<p>Non è raccomandata la co-somministrazione di sildenafil o vardenafil e telaprevir. Tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile può essere usato con cautela a una dose singola non superiore alla dose di 10 mg in 72 ore e con un aumento del monitoraggio degli eventi avversi associati a tadalafil.</p> <p>La co-somministrazione di sildenafil o tadalafil e telaprevir nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
esomeprazolo*	<p>↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C<sub>max</sub> 0,95 (0,86-1,06)</p>	<p>Gli inibitori della pompa protonica possono essere impiegati senza alcuna modifica del dosaggio.</p>

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di INCIVO in donne in gravidanza. Gli studi animali sono insufficienti rispetto alla tossicità riproduttiva umana (vedere paragrafo 5.3). INCIVO non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano sistemi contraccettivi.

##### Misure contraccettive in maschi e femmine

Poiché INCIVO deve essere utilizzato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, le controindicazioni e le avvertenze relative a questi medicinali valgono anche per l'associazione terapeutica.

A causa del trattamento di associazione con peginterferone alfa e ribavirina, le pazienti di sesso femminile in età fertile e i loro partner, così come i pazienti di sesso maschile e le loro partner femminili, devono utilizzare 2 misure contraccettive efficaci durante il trattamento con INCIVO. E'

raccomandata una terapia contraccettiva dopo il completamento del trattamento con INCIVO, come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, e come descritto di seguito.

I contraccettivi ormonali possono essere continuati ma possono non essere affidabili durante il trattamento con INCIVO e per i due mesi successivi alla cessazione di INCIVO (vedere paragrafo 4.5). Durante questo periodo le pazienti di sesso femminile in età fertile devono utilizzare due metodi contraccettivi non ormonali. Due mesi dopo l'ultimazione del trattamento con INCIVO, è possibile riprendere contraccettivi ormonali come una delle due misure contraccettive efficaci richieste.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina e peginterferone alfa per informazioni aggiuntive.

#### Allattamento

Telaprevir e il suo maggior metabolita sono escreti nel latte di ratto (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se telaprevir sia escreto nel latte materno umano. A causa delle potenziali reazioni avverse nei neonati allattati al seno, dovute al trattamento combinato di INCIVO con peginterferone alfa e ribavirina, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

#### Fertilità

INCIVO non ha avuto effetti sulla fertilità o fecondità, quando valutato nei ratti.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

INCIVO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sugli effetti di INCIVO sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati riportati sincope e retinopia in alcuni pazienti che prendevano INCIVO e ciò deve essere preso in considerazione quando si valuta la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Per ulteriori informazioni, fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e ribavirina.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo complessivo di sicurezza di INCIVO si basa sui dati provenienti dagli studi clinici di Fase 2 e 3 (sia controllati, sia non controllati), condotti su 3.441 pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO e sulle segnalazioni spontanee post-marketing.

INCIVO deve essere somministrato con peginterferone alfa e ribavirina. Fare riferimento al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per le reazioni avverse associate.

L'incidenza delle reazioni avverse al farmaco (adverse drug reactions - ADR) di intensità almeno moderata ( $\geq$  Grado 2), era maggiore nel gruppo con INCIVO rispetto a quello con placebo.

Durante la fase di trattamento con INCIVO/placebo, le ADR riportate con maggior frequenza almeno di Grado 2 di gravità nel gruppo con INCIVO (incidenza  $\geq$  5,0%) sono state anemia, eruzione cutanea, prurito, nausea e diarrea.

Durante la fase di trattamento con INCIVO/placebo, le ADR riportate con maggior frequenza almeno di Grado 3 nel gruppo con INCIVO (incidenza  $\geq$  1,0%) sono state anemia, eruzione cutanea, trombocitopenia, linfocitopenia, prurito e nausea.

#### Riassunto delle reazioni avverse in forma tabulare

Le ADR associate a INCIVO sono riportate nella tabella 3.

Le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (system organ class - SOC) ed alla frequenza: molto comune ( $\geq$  1/10); comune ( $\geq$  1/100, < 1/10); non comune ( $\geq$  1/1.000, < 1/100) e

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse da farmaco (ADR) sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b>Tabella 3: Reazioni avverse ai medicinali associate a INCIVO (co-somministrato con peginterferone alfa e ribavirina) in pazienti con HCV negli studi clinici<sup>a</sup> ed esperienza post-marketing</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse ai medicinali Terapia in associazione con INCIVO, peginterferone alfa e ribavirina</b>
Infezioni ed infestazioni	comune	candidosi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico	molto comune	anemia
	comune	trombocitopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup>
Patologie endocrine	comune	ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	iperuricemia <sup>b</sup> , ipokalemia <sup>b</sup>
	non comune	gota
Patologie del sistema nervoso	comune	disgeusia, sincope
Patologie dell'occhio	non comune	retinopatia
Patologie gastrointestinali	molto comune	nausea, diarrea, vomito, emorroidi, proctalgia
	comune	prurito anale, emorragia rettale, ragade anale
	non comune	Proctite, pancreatite
Patologie epatobiliari	comune	iperbilirubinemia <sup>b</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	prurito, eruzione cutanea
	comune	eczema, edema facciale, eruzione cutanea morfologica
	non comune	eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), orticaria,
	raro	SJS, TEN, eritema multiforme
Patologie renali e urinarie	non comune	aumento della creatinemia <sup>b</sup> , azotemia prerenale con o senza insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	edema periferico, alterazione del gusto

<sup>a</sup> studi di Fase 2 e Fase 3 controllati con placebo (dati aggregati) che includono 1.346 pazienti con HCV

<sup>b</sup> i tassi di incidenza si basano sui tassi degli eventi avversi riportati (inoltre, vedere *Anomalie di Laboratorio* di seguito)

Nell'analisi di un ulteriore studio, lo Studio C211, il profilo di sicurezza della terapia con 1.125 mg di INCIVO in associazione due volte al giorno, era simile al profilo di sicurezza nei pazienti che hanno ricevuto la terapia con 750 mg di INCIVO in associazione, ogni 8 ore. Non sono stati identificati nuovi dati di sicurezza.

#### *Anomalie di laboratorio*

Le anomalie di laboratorio selezionate, di intensità almeno moderata ( $\geq$  Grado 2), che rappresentano un peggioramento rispetto al basale e che sono ritenute ADR riscontrate in pazienti affetti da HCV trattati con la terapia di associazione farmacologica con INCIVO, provenienti da dati raggruppati degli studi clinici di Fase 2 e 3 controllati con placebo sono presentati nella tabella seguente:

**Tabella 4: Anomalie di laboratorio selezionate (DAIDS<sup>a</sup> Grado ≥ 2) che rappresentano un peggioramento rispetto al basale e che sono ritenute ADR riscontrate in pazienti affetti da HCV, trattati con la terapia di associazione farmacologica con INCIVO, provenienti da dati raggruppati degli studi clinici di Fase 2 e 3 controllati con placebo**

		Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Aumento<sup>b</sup></b>				
	acido urico	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% (> 15,0 mg/dl)
	Bilirubina	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% (> 5,0 x ULN)
	colesterolo totale	15,4% (6,20– 7,77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2,0% (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	lipoproteine a bassa densità	6,9% (4,13– 4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% (≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl)	NA
	Creatinina	0,9% (1,4–1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% (> 3,4 x ULN)
<b>Diminuzione<sup>b</sup></b>				
	Emoglobina	27,0% (9,0-9,9 g/dl o ogni diminuzione 3,5-4,4 g/dl)	5,1% (7,0-8,9 g/dl o ogni diminuzione ≥ 4,5 g/dl)	1,1% (< 7,0 g/dl)
	conta piastrinica	24,4% (50.000– 99.999/mm <sup>3</sup> )	2,8% (25.000– 49.999/mm <sup>3</sup> )	0,2% (< 25.000/mm <sup>3</sup> )
	formula leucocitaria completa	13,1% (503–599/mm <sup>3</sup> )	11,8% (350-499/mm <sup>3</sup> )	4,8% (< 350/mm <sup>3</sup> )
	Potassio	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

NA = non applicabile

<sup>a</sup> Per i dati di laboratorio aggregati è stata utilizzata la tabella per la determinazione del Grado di Gravità degli eventi avversi in pazienti adulti e pediatrici della Division of AIDS (Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events, DAIDS, versione 1.0, Dicembre 2004).

<sup>b</sup> L'incidenza è stata calcolata mediante il numero di pazienti per ciascun parametro.

La maggior parte dei valori di laboratorio tornano ai livelli osservati con peginterferone alfa e ribavirina entro la settimana 24, eccezion fatta per la conta piastrinica che resta a livelli inferiori a quelli osservati con peginterferone alfa e ribavirina fino alla settimana 48 (vedere paragrafo 4.4).

Molto spesso si sono verificati aumenti di acido urico sierico durante il trattamento con INCIVO in associazione a peginterferone alfa e a ribavirina. Dopo la conclusione del trattamento con INCIVO, i valori di acido urico sono solitamente scesi nel corso delle successive 8 settimane e sono paragonabili a quelli osservati in pazienti in trattamento con i soli peginterferone alfa e ribavirina.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Eruzione cutanea*

Con il trattamento con INCIVO in associazione sono stati riportati eruzioni cutanee gravi, potenzialmente pericolose per la vita e fatali, DRESS, SJS e TEN (vedere il paragrafo 4.4). Negli studi clinici di Fase 2 e 3, controllati con placebo, l'incidenza complessiva e la gravità della reazione cutanea sono aumentate quando INCIVO è stato co-somministrato con peginterferone alfa e ribavirina. Durante il trattamento con INCIVO, sono stati segnalati eventi di eruzione cutanea (di tutti i gradi) nel



55% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO e nel 33% dei pazienti trattati con peginterferone alfa e ribavirina.

Più del 90% delle eruzioni cutanee è stato di grado lieve o moderato. L'eruzione cutanea segnalata durante il trattamento in associazione con INCIVO è stata valutata come un'eruzione tipicamente pruritica ed eritematosa che ha interessato meno del 30% della superficie corporea. Metà degli episodi di eruzione cutanea si è manifestata durante le prime 4 settimane, anche se l'eruzione può presentarsi in qualsiasi momento durante il trattamento in associazione con INCIVO. In caso di eruzione cutanea di grado da lieve a moderato, non occorre interrompere il trattamento in associazione con INCIVO.

Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni per il monitoraggio dell'eruzione cutanea e l'interruzione di INCIVO, ribavirina e peginterferone alfa. I pazienti che hanno sviluppato eruzione cutanea di grado da lieve a moderato devono essere monitorati per individuare segni di progressione. Tuttavia, la progressione non è stata frequente (meno del 10%). Negli studi clinici, alla maggior parte dei pazienti sono stati somministrati antistaminici e corticosteroidi topici. Il miglioramento dell'eruzione cutanea avviene dopo il completamento o l'interruzione del trattamento con INCIVO. Tuttavia, le eruzioni possono impiegare anche diverse settimane per risolversi.

#### *Anemia*

Negli studi clinici di Fase 2 e 3 controllati con placebo, è stata segnalata anemia (di tutti i gradi) nel 32,1% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO e nel 14,8% dei pazienti trattati con peginterferone alfa e ribavirina. Per la gestione dell'anemia, sono state adottate riduzioni del dosaggio di ribavirina. Per il 21,6% dei pazienti in trattamento con la terapia di associazione con INCIVO è stato necessario ridurre il dosaggio di ribavirina a causa dell'anemia, rispetto al 9,4% dei pazienti trattati con i soli peginterferone alfa e ribavirina. I medicinali stimolanti l'eritropoiesi (erythropoiesis stimulating agents - ESA) sono stati solitamente vietati e utilizzati solo nell'1% dei pazienti negli studi clinici di Fase 2 e 3. Negli studi di Fase 2 e 3 controllati con placebo, sono state riportate segnalazioni di trasfusioni durante la fase di trattamento INCIVO/placebo nel 2,5% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO e lo 0,7% dei pazienti che hanno ricevuto solo peginterferone alfa e ribavirina. Le percentuali di trasfusione durante tutto il periodo di studio sono state rispettivamente 1,6% e 1,6%. Negli studi di Fase 2 e 3, l'1,9% dei pazienti ha interrotto il solo INCIVO a causa di anemia e lo 0,9% dei pazienti ha interrotto il trattamento in associazione con INCIVO per anemia rispetto allo 0,5% trattato con peginterferone alfa e ribavirina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Segni e sintomi anorettali*

Negli studi clinici, la maggior parte di questi eventi (ad esempio, emorroidi, disturbo anorettale, prurito anale e bruciore rettale) è stata di grado da lieve a moderato e assai pochi hanno comportato l'interruzione del trattamento e si sono risolti dopo il completamento della terapia con INCIVO.

#### Pazienti Co-infetti con HIV-1

Il profilo di sicurezza complessivo di INCIVO nei pazienti co-infetti HCV/HIV-1 (sia quelli in terapia con antiretrovirali che quelli non in terapia) era simile al profilo di sicurezza nei pazienti con la sola infezione da HCV, fatta eccezione per i pazienti che avevano ricevuto atazanavir/ritonavir e che avevano avuto con maggiore frequenza un transitorio aumento nei livelli di bilirubina indiretta (inclusi da grado 3 a 4) fino alla settimana 2, tornati vicino al basale entro la settimana 12 (vedere paragrafo 4.4)

#### *Pazienti sottoposti a trapianto di fegato senza cirrosi*

Il profilo di sicurezza complessivo di INCIVO in pazienti infetti da HCV-1 naive al trattamento e pre-trattati, che sono stati sottoposti a trapianto di fegato con un regime stabile degli immunosoppressori tacrolimus o ciclosporina A è stato generalmente simile al profilo di sicurezza di INCIVO in pazienti senza una storia di trapianto di fegato, anche se l'anemia è stata riportata con maggiore frequenza (55,4% contro 32,1% negli studi aggregati di safety di fase 2-3) durante la fase di trattamento con INCIVO. Per gestire l'anemia, all'inizio del trattamento con INCIVO è stata utilizzata una dose iniziale più bassa di ribavirina (600 mg/die); durante la fase generale di trattamento la dose di

ribavirina è stata ulteriormente ridotta nel 36,5% dei pazienti, il 41,9% ha ricevuto ESA e il 21,6% ha ricevuto trasfusioni di sangue (vedere paragrafi 4.4 e 4.5, immunosoppressori).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di INCIVO nei bambini di età < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)

### **4.9 Sovradosaggio**

La più alta dose somministrata di INCIVO che sia stata documentata è di 1.875 mg ogni 8 ore per 4 giorni nei volontari sani. In tale studio, sono stati segnalati con maggior frequenza i seguenti eventi avversi comuni con il regime terapeutico di 1.875 mg ogni 8 ore, rispetto al regime di 750 mg ogni 8 ore: nausea, cefalea, diarrea, riduzione dell'appetito, disgeusia e vomito.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di INCIVO. Il trattamento del sovradosaggio di INCIVO consiste in misure di supporto generali, tra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se indicato, è possibile ottenere l'eliminazione della sostanza attiva non assorbita mediante induzione del vomito o mediante lavanda gastrica. La lavanda gastrica può essere effettuata solo entro un'ora dall'ingestione. È possibile somministrare anche carbone attivo per indurre l'eliminazione della sostanza attiva non assorbita.

Non è noto se telaprevir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirale ad azione diretta, codice ATC: J05AE11

#### Meccanismo d'azione

Telaprevir è un inibitore strutturale delle serina proteasi NS3•4A dell'HCV, essenziale per la replicazione virale.

#### Studi *in vitro*

##### *Attività di telaprevir verso l'HCV*

In un test del replicone di HCV di sottotipo 1b, il valore di IC<sub>50</sub> di telaprevir rispetto ad HCV *wild type* era di 0,354 μM, paragonabile al valore di IC<sub>50</sub> del sottotipo 1a del virus in forma infettiva pari a 0,29 μM.

##### *Resistenza*

Le varianti di HCV associate al fallimento virologico on treatment o a recidiva, sono state valutate da mutagenesi localizzata nel test del replicone. Le varianti V36A/M, T54A/S, R155K/T e A156S hanno conferito bassi livelli di resistenza *in vitro* a telaprevir (un aumento di 3-25 volte della IC<sub>50</sub> di telaprevir) e le varianti A156V/T e V36M+R155K hanno conferito livelli più elevati di resistenza *in vitro* a telaprevir (aumento > 25 volte della IC<sub>50</sub> di telaprevir). Le varianti del replicone generate da sequenze derivate da paziente hanno mostrato risultati analoghi.

La capacità di replicazione *in vitro* delle varianti resistenti a telaprevir è stata inferiore a quella del virus *wild type*.

### Resistenza crociata

Le varianti resistenti a telaprevir sono state testate ai fini della resistenza crociata verso i rispettivi inibitori della proteasi nel sistema del replicone dell'HCV. I repliconi con una singola sostituzione alla posizione 155 o 156 e le varianti doppie con sostituzioni ai residui 36 e 155 hanno mostrato una resistenza crociata a tutti gli inibitori della proteasi analizzati con un'ampia gamma di sensibilità. Tutte le varianti resistenti a telaprevir studiate sono rimaste completamente sensibili all'interferone alfa, alla ribavirina ed agli inibitori nucleosidici e non nucleosidici della polimerasi di HCV nel sistema del replicone. Non esistono dati clinici su pazienti ritrattati, che avevano fallito la terapia con un inibitore della proteasi NS3-4A, come telaprevir, né ci sono dati su cicli ripetuti di trattamento con telaprevir.

### Studi di virologia

Negli studi clinici di Fase 2 e 3 su telaprevir, erano rari i pazienti naïve e con un precedente fallimento terapeutico con varianti resistenti a telaprevir al basale (prima del trattamento) (V36M, T54A/S, R155K < 1% e T54S 2,7%). Una predominante resistenza a telaprevir al basale non preclude il successo terapeutico con telaprevir, peginterferone alfa e ribavirina. L'impatto al basale di varianti predominanti resistenti a telaprevir è più probabile nei pazienti con una scarsa risposta all'interferone, come i pregressi *null responder*.

Un totale di 215 pazienti su 1.169 trattati con un regime terapeutico di tipo 12/2P in uno studio clinico di Fase 3 ha presentato un fallimento virologico durante il trattamento (n = 125) o una recidiva (n = 90). In base alle analisi di sequenziamento di popolazione, relative all'HCV in questi 215 pazienti, l'emergenza delle varianti di HCV resistenti a telaprevir è stata riscontrata in 105 (84%) fallimenti virologici e in 55 (61%) pazienti recidivanti ed il virus *wild type* è stato individuato in 15 (12%) fallimenti virologici e in 24 (27%) pazienti recidivanti. I dati di sequenziamento dell'HCV non erano disponibili per 16 (7%) soggetti. Le analisi della sequenza delle varianti resistenti a telaprevir hanno identificato sostituzioni nelle 4 posizioni nella regione della proteasi NS3-4A, compatibili con il meccanismo d'azione di telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T e A156S/T/V). Nello studio clinico di Fase 3 C211, non ci sono state differenze nel tipo delle varianti emergenti tra i pazienti che hanno ricevuto 1.125 mg di telaprevir due volte al giorno (b.i.d.) e i pazienti che hanno ricevuto 750 mg di telaprevir ogni 8 ore (q8h). In entrambi i gruppi di trattamento una percentuale simile di pazienti aveva varianti resistenti a telaprevir al momento del fallimento. Il fallimento virologico durante il trattamento con telaprevir è stato principalmente associato a varianti resistenti di livello più elevato e la recidiva è stata associata alle varianti resistenti di livello inferiore o al virus *wild type*.

I pazienti con HCV di genotipo 1a avevano principalmente varianti singole V36M e R155K o in combinazione, mentre i pazienti con HCV di genotipo 1b avevano soprattutto varianti V36A, T54A/S e A156S/T/V. La differenza è probabilmente dovuta alla barriera genetica più alta per le sostituzioni V36M e R155K del genotipo 1b rispetto al genotipo 1a. Fra i pazienti trattati con telaprevir, i fallimenti virologici durante il trattamento sono stati più frequenti in pazienti con genotipo 1a rispetto al genotipo 1b e nei pazienti *null responder* precedenti, rispetto ad altre popolazioni (pazienti naïve, pazienti recidivanti, pazienti *partial responder*; vedere paragrafo 5.1, Esperienza clinica, Efficacia in pazienti adulti precedentemente trattati).

Il profilo di resistenza osservato nello studio HPC3008 nei pazienti co-infetti da HCV/HIV-1 era simile al profilo di resistenza dei pazienti con la sola infezione da HCV.

Il profilo di resistenza osservato nello Studio HPC3006 in pazienti infetti da HCV-1 naïve al trattamento e pre-trattati, che sono stati sottoposti a trapianto di fegato e che erano in un regime stabile degli immunosoppressori tacrolimus o ciclosporin A, si è rivelato essere simile al profilo di resistenza osservato in pazienti infetti da HCV-1 senza trapianto di fegato.

Le analisi di follow-up, relative a pazienti trattati con INCIVO che non hanno raggiunto una SVR, hanno mostrato che era aumentata la popolazione di virus *wild type* e la popolazione di varianti resistenti a telaprevir era diventata non rilevabile nel tempo dopo il termine del trattamento con telaprevir. In un gruppo di 255 pazienti naïve e di pazienti precedentemente trattati, provenienti dagli

studi di Fase 3 108, 111, C216, in cui sono emerse varianti resistenti a telaprevir durante il trattamento, 152 (60%) pazienti non presentavano più varianti resistenti rilevabili mediante il sequenziamento della popolazione (follow-up mediano di 10 mesi). Delle 393 varianti resistenti rilevabili nei 255 pazienti, il 68% di varianti NS3-36, l'84% di NS3-54, il 59% di NS3-155, l'86% di NS3-156 e il 52% di NS3-36M+NS3-155K non erano più rilevabili.

In uno studio di follow-up di 98 pazienti naïve e con un precedente fallimento terapeutico, trattati con un regime a base di INCIVO in uno studio di Fase 2 o Fase 3, senza ottenere alcuna SVR, non sono state più rilevate varianti resistenti a telaprevir nell'85% (83/98) dei pazienti (follow-up mediano di 27,5 mesi). L'analisi di sequenziamento clonale di un sottogruppo di pazienti con HCV *wild type* dopo il sequenziamento della popolazione (n = 20), rispetto alla frequenza di varianti resistenti prima dell'inizio del trattamento con telaprevir e al follow-up, ha mostrato che la popolazione di varianti di HCV in tutti i pazienti era ritornata ai livelli del pre-trattamento. Il tempo mediano perché le varianti resistenti a telaprevir diventassero non rilevabili mediante sequenziamento di popolazione era più lungo per le varianti NS3-36 (6 mesi), NS3-155 (9 mesi) e NS3-36M+NS3-155K (12 mesi), prevalentemente osservate in pazienti con genotipo 1a, rispetto alle varianti NS3-54 (2 mesi) e NS3-156 (3 mesi) prevalentemente osservato con il genotipo 1b.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di INCIVO in pazienti con epatite C cronica di genotipo 1 sono state valutate in quattro studi di Fase 3: 3 nei pazienti naïve e 1 nei pazienti già precedentemente trattati (pazienti recidivanti, *partial responder* e *null responder*). I pazienti di questi studi, 108, 111 e C216, presentavano epatopatia compensata, HCV RNA rilevabile ed istopatologia epatica compatibile con epatite C cronica. Salvo diversa indicazione, INCIVO è stato somministrato a un dosaggio di 750 mg ogni 8 ore (q8h); la dose di peginterferone alfa-2a era di 180 µg/settimana e la dose di ribavirina era di 1.000 mg/die (pazienti con peso < 75 kg) o di 1.200 mg/die (pazienti con peso ≥ 75 kg). I valori plasmatici di HCV RNA sono stati misurati utilizzando il test HCV COBAS® TaqMan® (versione 2.0), per l'utilizzo con High Pure System. Il test ha avuto un limite inferiore di quantificazione di 25 UI/ml.

Nella descrizione dei risultati degli studi di Fase 3 108, 111 e C216, l'SVR, considerata come eradicazione virologica, è stata definita sulla base della valutazione dell'HCV RNA nella finestra di visita della settimana 72 dello studio, usando l'ultima misurazione nella finestra. Nel caso di dati mancanti all'interno della finestra della settimana 72, è stato usato l'ultimo punto di rilevazione di HCV RNA dalla settimana 12 di follow-up in poi. Inoltre, per determinare l'SVR, è stato utilizzato il limite di quantificazione di 25 UI/ml.

Nella descrizione dei risultati degli studi di Fase 3 C211, HPC3008 e HPC3006, l'SVR12, considerata come eradicazione virologica, è stata definita sulla base della valutazione dell'HCV RNA sotto il limite di quantificazione (25 UI/ml), usando l'ultima misurazione nella finestra, 12 settimane dopo la fine del trattamento previsto.

#### Efficacia nei pazienti adulti naïve

##### Studio C211

Lo studio C211 era uno studio clinico di Fase 3, randomizzato, in aperto, condotto in pazienti naïve che erano stati randomizzati a uno di due gruppi di trattamento: INCIVO 750 mg ogni 8 ore [T12(q8h)/PR] o INCIVO 1.125 mg due volte al giorno [T12(b.i.d.)/PR] in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina. L'obiettivo primario era di dimostrare la non inferiorità di T12(b.i.d.)/PR su T12(q8h)/PR. Tutti i pazienti hanno ricevuto 12 settimane di trattamento con INCIVO in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina. Alla settimana 12, si è conclusa la somministrazione di INCIVO e i pazienti hanno continuato il trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina. La durata totale del trattamento era determinata sulla base della risposta virologica individuale dei pazienti in trattamento. Se un paziente raggiungeva alla settimana 4 HCV RNA non rilevabile (target non identificato), la durata totale del trattamento era di 24 settimane. Altrimenti, la durata totale del trattamento era di 48 settimane.

I 740 pazienti reclutati avevano un'età media di 51 anni (intervallo: 18 - 70); il 60% dei pazienti era di sesso maschile; il 21% aveva un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; il 5% era di etnia afro-

americana; il 2% era asiatica; l'85% aveva livelli al basale di HCV RNA  $\geq 800.000$  UI/ml; il 15% aveva fibrosi a ponte; il 14% aveva cirrosi; il 57% aveva il genotipo 1a di HCV e il 43% aveva genotipo 1b di HCV.

La percentuale di SVR12 per il gruppo T12(b.i.d.)/PR era 74% (274/369) rispetto a 73% (270/371) nel gruppo T12(q8h)/PR con un intervallo di confidenza della differenza al 95%: -4,9%, 12,0%. Il limite inferiore dell'IC 95% (-4,9%) era maggiore rispetto al margine di non inferiorità di -11% e pertanto è stata dimostrata la non inferiorità di T12(b.i.d.)/PR su T12(q8h)/PR. La Tabella 5 mostra le percentuali di risposta per il gruppo T12(b.i.d.)/PR e il gruppo T12(q8h)/PR.

<b>Esito del trattamento</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	74% (274/369)	73% (270/371)
HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alla settimana 4 <sup>a</sup>	69% (256/369)	67% (250/371)
HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12	66% (244/369)	63% (234/371)
SVR nei pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR nei pazienti che non hanno avuto HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12	45% (56/125)	45% (61/137)
<b>Pazienti senza SVR</b>	26% (95/369)	27% (101/371)
Fallimento virologico in trattamento <sup>b</sup>	16% (58/369)	10% (36/371)
Recidiva <sup>c</sup>	8% (23/300)	6% (19/293)
Altro <sup>d</sup>	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg due volte al giorno per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg ogni 8 ore per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane

<sup>a</sup> Pazienti con durata totale del trattamento pianificata di 24 settimane.

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

<sup>c</sup> La recidiva era definita come aver meno di 25 UI/ml alla fine pianificata del trattamento seguita da HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml all'ultima osservazione all'interno della finestra di visita di *follow-up* per la SVR. Il denominatore nel calcolo della percentuale di recidiva rappresenta il numero dei pazienti con risposta di fine trattamento (HCV RNA < 25 UI/ml).

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

La Tabella 6 mostra la percentuale di SVR per il genotipo IL28B e lo stadio di fibrosi epatica al basale.

<b>Sottogruppo</b>	<b>T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)</b>	<b>T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)</b>
<b>Genotipo IL28B</b>		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
<b>Fibrosi epatica al basale</b>		
Assenza di fibrosi o fibrosi minima	80% (138/172)	79% (140/177)
Fibrosi portale	79% (75/95)	80% (68/85)
Fibrosi a ponte	67% (32/48)	64% (38/59)

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

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1.125 mg due volte al giorno per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane;  
T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg ogni 8 ore per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane

### Studio 108 (ADVANCE)

Lo studio 108 era uno studio clinico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, condotto in pazienti naïve. INCIVO è stato somministrato per le prime 8 settimane di trattamento (regime T8/PR) o per le prime 12 settimane di trattamento (regime T12/PR), in associazione a peginterferone alfa-2a e a ribavirina per 24 o 48 settimane. I pazienti, in cui l'HCV RNA non era rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12, hanno ricevuto il trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 settimane e i pazienti, che avevano HCV RNA rilevabile (target non identificato) alla settimana 4 e alla settimana 12, hanno ricevuto peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane. Il regime di controllo (Pbo/PR) aveva una durata di trattamento fissa di 48 settimane con placebo corrispondente a telaprevir per le prime 12 settimane e peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane.

I 1.088 pazienti arruolati avevano un'età mediana di 49 anni (intervallo: 18 - 69); il 58% dei pazienti era di sesso maschile; il 23% aveva un indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; il 9% era di etnia afro-americana; l'11% era ispanico o latino; il 77% aveva livelli basali di HCV RNA  $\geq 800.000$  UI/ml; il 15% presentava fibrosi grave; il 6% presentava cirrosi; il 59% aveva HCV di genotipo 1a e il 40% aveva HCV di genotipo 1b.

La percentuale di SVR per il gruppo T8/PR è stata del 72% (261/364) ( $P < 0,0001$  rispetto al gruppo Pbo/PR48). La Tabella 7 mostra le percentuali di risposta per i gruppi raccomandati T12/PR e Pbo/PR48.

<b>Esito del trattamento</b>	<b>T12/PR N = 363 n/N (%)</b>	<b>Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)</b>
<b>SVR<sup>a</sup></b>	79% (285/363) (74%, 83%) <sup>b</sup>	46% (166/361) (41%, 51%) <sup>b</sup>
<b>HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12 (eSVR)</b>	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR in pazienti eRVP	92% (195/212)	93% (27/29)
<b>No eRVR</b>	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR in pazienti no eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
<b>HCV RNA &lt; 25 UI/ml alla Fine del Trattamento</b>	82% (299/363)	62% (225/361)
<b>Recidiva</b>	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 24 o 48 settimane;

Pbo/PR: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane

<sup>a</sup>  $P < 0,0001$ : T12/PR rispetto a Pbo/PR48. La differenza nei tassi di SVR (intervallo di confidenza del 95%) tra i gruppi T12/PR e Pbo/PR è stata di 33 (26, 39).

<sup>b</sup> 95% intervallo di confidenza

Le percentuali di SVR erano maggiori (differenza assoluta di almeno il 28%) per il gruppo T12/PR rispetto al gruppo Pbo/PR48 nei sottogruppi suddivisi per sesso, età, razza, etnicità, indice di massa corporea, sottotipo del genotipo di HCV, HCV RNA basale ( $< 800.000$ ,  $\geq 800.000$  UI/ml) ed entità della fibrosi epatica. La Tabella 8 mostra le percentuali di SVR per sottogruppi di pazienti.

<b>Sottogruppo</b>	<b>T12/PR</b>	<b>Pbo/PR</b>
Uomini	78% (166/214)	46% (97/211)
da 45 a $\leq 65$ anni	73% (157/214)	39% (85/216)
Neri	62% (16/26)	29% (8/28)
Ispanico-latini	77% (27/35)	39% (15/38)

BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	73% (56/77)	44% (38/87)
HCV RNA basale $\geq$ 800.000 UI/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV genotipo 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genotipo 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibrosi epatica basale		
Assenza di fibrosi, fibrosi minima o fibrosi portale	82% (237/290)	49% (140/288)
Fibrosi a ponte	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirrosi	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 24 o 48 settimane;  
Pbo/PR: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane

### Studio 111 (ILLUMINATE)

Lo studio 111 era uno studio clinico in aperto di Fase 3, randomizzato, condotto in pazienti naive. Il disegno dello studio era finalizzato al confronto delle percentuali di SVR in pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12 trattati con INCIVO per 12 settimane, in associazione a peginterferone alfa-2a e a ribavirina per 24 (regime T12/PR24) o 48 settimane (regime T12/PR48). Alla settimana 20, i pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12, sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con peginterferone alfa e ribavirina per 24 o 48 settimane. La valutazione primaria è stata una valutazione di non inferiorità, utilizzando un margine di -10,5%, del regime da 24 settimane, rispetto al regime da 48 settimane, in soggetti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12.

I 540 pazienti arruolati avevano un'età media di 51 anni (intervallo: 19 - 70); il 60% dei pazienti era di sesso maschile; il 32% aveva un indice di massa corporea  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; il 14% era di pelle nera; il 10% era ispanico o latino; l'82% aveva livelli basali di HCV RNA  $>$  800.000 UI/ml; il 16% aveva fibrosi grave; l'11% presentava cirrosi; il 72% aveva HCV di genotipo 1a e il 27% aveva HCV di genotipo 1b.

Un numero totale di 352 (65%) pazienti aveva un HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12. La Tabella 9 mostra le percentuali di risposta. Nei pazienti con HCV-RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12, non c'è stato alcun beneficio a prolungare il trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina a 48 settimane (differenza delle percentuali di SVR di 2%; intervallo di confidenza del 95%: -4%, 8%).

Esito del trattamento	Pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12		T12/PR Tutti i pazienti <sup>a</sup> N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
<b>SVR</b>	92% (149/162) (87%, 96%) <sup>b</sup>	90% (144/160) (84%, 94%) <sup>b</sup>	74% (398/540) (70%, 77%) <sup>b</sup>
<b>HCV RNA &lt; 25 UI/ml alla Fine del Trattamento</b>	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
<b>Recidiva</b>	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 24 settimane;

T12/PR48: INCIVO per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane

<sup>a</sup> Tutti i pazienti comprendono i 322 pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12 e gli altri 218 pazienti trattati nello studio (118 senza HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alla settimana 4 e alla settimana 12 e 100 che hanno interrotto lo studio prima della settimana 20, una volta avvenuta la randomizzazione).

<sup>b</sup> Intervallo di confidenza al 95%

La percentuale di SVR per i pazienti neri era del 62% (45/73). La Tabella 10 mostra le percentuali di SVR per entità di fibrosi epatica al basale.

<b>Tabella 10: Percentuali di SVR per entità di fibrosi epatica al basale: Studio 111</b>			
<b>Sottogruppo</b>	<b>Pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12</b>		<b>T12/PR Tutti i pazienti<sup>a</sup></b>
	<b>T12/PR24</b>	<b>T12/PR48</b>	
Assenza di fibrosi, fibrosi minima o fibrosi portale	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Fibrosi a ponte	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Cirrosi	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 24 settimane;

T12/PR48: INCIVO per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane

<sup>a</sup> Tutti i pazienti comprendono i 322 pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12 e gli altri 218 pazienti trattati nello studio (118 senza HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alla settimana 4 e alla settimana 12 e 100 che hanno interrotto lo studio prima della settimana 20, una volta avvenuta la randomizzazione).

### Efficacia nei pazienti adulti precedentemente trattati

#### Studio C216 (REALIZE)

Lo studio C216 era uno studio clinico di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti che non avevano raggiunto una SVR con il precedente trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina o peginterferone alfa-2b e ribavirina. Lo studio ha arruolato pazienti con precedente recidiva (pazienti con HCV RNA non rilevabile alla fine del trattamento con un regime terapeutico a base di interferone pegilato, ma con HCV RNA rilevabile entro 24 settimane di *follow-up* del trattamento) e precedenti pazienti *non-responder* (pazienti che non avevano raggiunto livelli non rilevabili di HCV RNA durante o al termine di un ciclo precedente di trattamento di almeno 12 settimane). La popolazione *non-responder* era costituita da 2 sottogruppi: pazienti *partial responder* al precedente trattamento (riduzione maggiore o uguale a 2 log<sub>10</sub> dei livelli di HCV RNA alla settimana 12, che non hanno tuttavia raggiunto un livello di HCV RNA non rilevabile alla fine del trattamento con un peginterferone e ribavirina) e pazienti *null responder* (riduzione di meno di 2 log<sub>10</sub> nei livelli di HCV RNA alla settimana 12 del precedente trattamento con peginterferone e ribavirina).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 a uno dei tre gruppi di trattamento: avvio simultaneo (T12/PR48): INCIVO dal giorno 1 fino alla settimana 12 compresa; avvio ritardato (T12(DS)/PR48): INCIVO dalla settimana 5 fino alla settimana 16 compresa; Pbo/PR48: placebo fino alla settimana 16 compresa. Tutti i regimi terapeutici hanno avuto una durata di trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina di 48 settimane.

I 662 pazienti arruolati avevano un'età media di 51 anni (intervallo: 21 - 70); il 70% dei pazienti era di sesso maschile; il 26% aveva un indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; il 5% era di pelle nera; l'11% era ispanico o latino; l'80% aveva livelli basali di HCV RNA > 800.000 UI/ml; il 22% aveva fibrosia a ponte; il 26% presentava cirrosi; il 54% aveva HCV di genotipo 1a e il 46% aveva HCV di genotipo 1b.

Le percentuali di SVR per il gruppo T12(DS)/PR erano dell'88% (124/141) per i pazienti con precedente recidiva, del 56% (27/48) per i pazienti precedenti *partial responder* e del 33% (25/75) per i pazienti precedenti *null responder*. La Tabella 11 mostra le percentuali di risposta per l'avvio simultaneo raccomandato (T12/PR48) e per il braccio di trattamento Pbo/PR48.

<b>Tabella 11: Percentuali di risposta: Studio C216</b>		
<b>Esito del trattamento</b>	<b>T12/PR48 % (n/N)</b>	<b>Pbo/PR48 % (n/N)</b>
<b>SVR</b>		
Pazienti con precedente recidiva <sup>a</sup>	84% (122/145) (77%, 90%) <sup>b</sup>	22% (15/68) (13%, 34%) <sup>b</sup>
pazienti Precedenti <i>partial responder</i> <sup>a</sup>	61% (30/49) (46%, 75%) <sup>b</sup>	15% (4/27) (4%, 34%) <sup>b</sup>



pazienti Precedenti <i>null responder</i> <sup>a</sup>	31% (22/72) (20%, 43%) <sup>b</sup>	5% (2/37) (1%, 18%) <sup>b</sup>
<b>HCV RNA &lt; 25 UI/ml alla Fine del Trattamento</b>		
Pazienti con precedente recidiva	87% (126/145)	63% (43/68)
pazienti in precedenza <i>partial responder</i>	73% (36/49)	15% (4/27)
pazienti in precedenza <i>null responder</i>	39% (28/72)	11% (4/37)
<b>Recidiva</b>		
Pazienti con precedente recidiva	3% (4/126)	63% (27/43)
pazienti in precedenza <i>partial responder</i>	17% (6/36)	0% (0/4)
pazienti in precedenza <i>null responder</i>	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO per 12 settimane seguito da placebo per 4 settimane, in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane;

Pbo/PR48: placebo per 16 settimane in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane

<sup>a</sup>  $P < 0,001$ , T12/PR rispetto a Pbo/PR48. La differenza nelle percentuali di SVR (intervallo di confidenza al 95% fra i gruppi T12/PR e Pbo/PR era di 63 (51, 74) per i pazienti con precedente recidiva, 46 (27, 66) per i pazienti *partial responder* precedenti e del 26 (13, 39) per i pazienti *null responder* precedenti.

<sup>b</sup> intervallo di confidenza al 95%

Per tutte le popolazioni nello studio (pazienti con precedente recidiva, *partial responder* e *null responder*), le percentuali di SVR erano maggiori per il gruppo T12/PR rispetto al gruppo Pbo/PR48 in tutti i sottogruppi suddivisi per sesso, razza, etnicità, indice di massa corporea, sottotipo del genotipo di HCV, livello basale di HCV RNA ed entità della fibrosi epatica. La Tabella 12 mostra percentuali di SVR per entità di fibrosi epatica.

Entità di fibrosi epatica	T12/PR	Pbo/PR48
<b>Pazienti con precedente recidiva</b>		
Assenza di fibrosi minima o fibrosi portale	84% (68/81)	32% (12/38)
Fibrosi a ponte	86% (31/36)	13% (2/15)
Cirrosi	82% (23/28)	7% (1/15)
<b>pazienti in precedenza <i>partial responder</i></b>		
Assenza o fibrosi minima o fibrosi portale	79% (19/24)	18% (3/17)
Fibrosi a ponte	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirrosi	33% (6/18)	20% (1/5)
<b>pazienti in precedenza <i>null responder</i></b>		
Assenza o fibrosi minima o fibrosi portale	31% (9/29)	6% (1/18)
Fibrosi a ponte	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirrosi	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO per 12 settimane seguito da placebo per 4 settimane, in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane;

Pbo/PR48: placebo per 16 settimane in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane

La tabella 13 mostra i tassi di risposta SVR alla settimana 4 (< 1 log<sub>10</sub> or ≥ 1 log<sub>10</sub> riduzione in HCV RNA) per i pazienti in precedenza *partial responder* e pazienti in precedenza *null responder* nel gruppo T12(DS)/PR48.

Risposta al precedente trattamento	T12(DS)/PR % (n/N) <sup>a</sup>	
	< 1 log <sub>10</sub> riduzione dell' HCV RNA alla settimana 4	≥ 1 log <sub>10</sub> riduzione dell' HCV RNA alla settimana 4
<b>pazienti in precedenza <i>partial responder</i></b>	56% (10/18)	63% (17/27)

<b>pazienti in precedenza null responder</b>	15% (6/41)	54% (15/28)
--	------------	-------------

<sup>a</sup> inclusi solamente i dati su pazienti che erano disponibili alla settimana 4

### Studio 106 e studio 107

Lo studio 106 era uno studio clinico di Fase 2 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha arruolato pazienti che avevano fallito un precedente trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina o peginterferone alfa-2b e ribavirina. Fra i pazienti con precedente recidiva nel gruppo di trattamento T12/PR24 con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12 della terapia, la percentuale di SVR era di 89% (25/28) e quella delle recidive era del 7%.

Lo studio 107 era uno studio di *rollover* in aperto, per pazienti trattati nel gruppo di controllo (placebo, peginterferone alfa-2a e ribavirina) di uno studio di Fase 2 di telaprevir e che non avevano raggiunto una SVR nello studio di Fase 2. Fra i pazienti con precedente recidiva nel gruppo di trattamento T12/PR24 con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alle settimane 4 e 12 della terapia, la percentuale di SVR era del 100% (24/24).

### Uso di peginterferone alfa 2a o 2b

Nello studio C208 di Fase 2, in aperto, randomizzato, condotto in pazienti naïve, sono stati studiati due tipi di peginterferone alfa (2a e 2b).

Tutti i pazienti sono stati trattati per 12 settimane con INCIVO in associazione alla terapia standard con peginterferone alfa/ribavirina. I pazienti sono stati randomizzati a 1 dei 4 gruppi di trattamento:

- INCIVO 750 mg ogni 8 ore con una dose di peginterferone alfa-2a da 180 µg/settimana e di ribavirina a 1.000 o 1.200 mg/die
- INCIVO 750 mg ogni 8 ore con una dose di peginterferone alfa-2b da 1,5 µg/kg/settimana e di ribavirina da 800 o 1.200 mg/die
- INCIVO 1.125 mg ogni 12 ore con una dose di peginterferone alfa-2a da 180 µg/settimana e di ribavirina da 1.000 o 1.200 mg/die
- INCIVO 1.125 mg ogni 12 ore con una dose di peginterferone alfa-2b da 1,5 µg/kg/settimana e di ribavirina da 800 o 1.200 mg/die

Peginterferone alfa-2a/peginterferone alfa-2b e ribavirina sono stati impiegati secondo il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Alla settimana 12, terminato il trattamento con INCIVO, i pazienti hanno continuato solo la terapia standard. Il 73,8% (59/80) dei pazienti nel gruppo aggregato peginterferone alfa-2a soddisfacevano i criteri (HCV RNA non rilevabile, target non identificato) dopo 4 settimane fino alla settimana 20) per la riduzione della durata del trattamento peginterferone/ribavirina a 24 settimane contro il 61,7% (50/81) dei pazienti nel gruppo aggregato di peginterferone alfa-2b.

	<b>T12P(2a)R48</b> N = 80 (%) n/N	<b>T12P(2b)R48</b> N = 81 (%) n/N
<b>Esito del trattamento</b>		
SVR <sup>a</sup>	83,8 (67/80)	81,5 (66/81)
Breakthrough virologico	5 (4/80)	12,3 (10/81)
Recidiva	8,1 (6/74 <sup>b</sup> )	4,2 (3/71 <sup>b</sup> )

T12P(2a)R48: INCIVO per 12 settimane in associazione con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane

T12P(2b)R48: INCIVO per 12 settimane in associazione con peginterferone alfa-2b e ribavirina per 24 o 48 settimane

<sup>a</sup> 95% intervallo di confidenza per le differenze era (-10,8; 12,1)

<sup>b</sup> Denominatore era il numero di pazienti con HCV RNA non rilevabile (target non identificato) alla fine del trattamento

### Dati di efficacia a lungo termine

#### Studio 112 (EXTEND)

Uno studio di follow-up della durata di 3 anni condotto in pazienti che avevano raggiunto una SVR con un regime di trattamento a base di INCIVO, ha dimostrato che > 99% (122/123) di pazienti ha mantenuto il proprio status di SVR per tutto il periodo di follow-up disponibile (durata media di 22 mesi).

## Efficacia negli adulti con co-infezione HCV/HIV

### Studio 110

Lo Studio 110 era uno studio di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto nei pazienti con co-infezione cronica da HCV genotipo 1/HIV che erano naïve al trattamento per l'epatite C. I pazienti arruolati potevano essere naïve per la terapia antiretrovirale (conta CD4  $\geq 500$  cell/mm<sup>3</sup>) o avevano un HIV controllato stabile (HIV RNA < 50 copie/ml, conta CD4  $\geq 300$  cell/mm<sup>3</sup>) in trattamento con efavirenz o atazanavir/ritonavir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina o lamivudina. I pazienti sono stati randomizzati a 12 settimane di INCIVO (750 mg ogni 8 ore se assunto in associazione con atazanavir/ritonavir, tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina o lamivudina OR 1,125 mg ogni 8 ore se assunto in associazione con efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina) o placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane. Cinquantacinque pazienti su 60 hanno ricevuto ribavirina alla dose fissata di 800 mg/giorno e i rimanenti 5 pazienti hanno ricevuto una dose di ribavirina in base al peso corporeo. Al basale, nel braccio T12/PR48, 3 pazienti (8%) avevano fibrosi a ponte e 2 pazienti (5%) avevano cirrosi. Nel braccio Pbo/PR, al basale 2 pazienti (9%) avevano fibrosi a ponte e nessun paziente ha mostrato cirrosi al basale. La tabella 15 mostra le percentuali di risposta dei bracci T12/PR48 e Pbo/PR48. La percentuale di risposta nel braccio Pbo/PR era più alta rispetto a quanto osservato in altri studi clinici con duplice terapia di peginterferone (percentuale SVR storica < 36%).

<b>Esito del trattamento</b>	<b>T12/PR48 % (n/N)</b>	<b>Pbo/PR % (n/N)</b>
Percentuale totale SVR12 <sup>a</sup>	74% (28/38)	45% (10/22)
Pazienti in regime a base di efavirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Pazienti in regime a base di atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Pazienti che non hanno ricevuto terapia antiretrovirale	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane; Pbo/PR: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane

<sup>a</sup> HCV RNA < 25 UI/ml nella finestra di follow-up alla settimana 12.

### Studio HPC3008

Lo studio HPC3008 era uno studio in aperto, di fase 3b, condotto in pazienti con co-infezione cronica da HCV genotipo 1/HIV che erano naïve al trattamento per l'epatite C o che non avevano raggiunto l'SVR con precedente trattamento con peginterferone alfa (2a o 2b) e ribavirina (inclusi pazienti recidivanti, pazienti partial responders e pazienti in precedenza null responder). I pazienti dovevano avere HIV-1 RNA < 50 copie/ml e conta CD4 > 300 cells/mm<sup>3</sup> allo screening. I pazienti hanno assunto INCIVO al dosaggio di 750 mg ogni 8 ore, fatta eccezione per i pazienti in trattamento con un regime a base di efavirenz, che hanno assunto INCIVO alla dose di 1.125 mg ogni 8 ore. I pazienti naïve al trattamento o precedenti recidivanti che erano non cirrotici e che avevano raggiunto un'estesa risposta virologica rapida (eRVR) hanno ricevuto 12 settimane di trattamento con INCIVO più peginterferone alfa-2a e ribavirina seguite da 12 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina (durata totale del trattamento 24 settimane). I pazienti naïve al trattamento o precedentemente recidivanti che non avevano raggiunto la eRVR, precedentemente partial e null responders, e tutti i pazienti cirrotici hanno ricevuto 12 settimane di trattamento con INCIVO più peginterferone alfa-2a e ribavirina seguito da 36 settimane di trattamento con peginterferone-2a e ribavirina (durata totale del trattamento 48 settimane). Tutti i pazienti hanno ricevuto ribavirina alla dose fissa di 800 mg/die. I regimi di terapia antiretrovirale includevano efavirenz, atazanavir / ritonavir, raltegravir, etravirina, o darunavir / ritonavir in combinazione con tenofovir o abacavir e sia lamivudina o emtricitabina.

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare l'efficacia antivirale di INCIVO, peginterferone alfa-2a e ribavirina nei pazienti coinfezti HCV/ HIV-1, misurata come SVR12.

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

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

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

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

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

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

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

#### Pazienti destinatari di trapianti di fegato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi in pazienti pediatrici.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

#### Assorbimento

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

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

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

#### Distribuzione

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

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

#### Biotrasformazione

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

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

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

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

#### Trasportatori

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

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

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

#### Eliminazione

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

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

#### Linearità/non linearità

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono al momento disponibili dati nella popolazione pediatrica.

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Sesso*

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

#### *Razza*

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

#### *Anziani*

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

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

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

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

#### *Carcinogenesi e mutagenesi*

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

#### *Disturbi della fertilità*

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

#### *Sviluppo embrio-fetale*

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



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

#### Escrezione nel latte

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

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

#### *Film di rivestimento della compressa*

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 19 Settembre 2011

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

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

**ALLEGATO II**

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

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

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

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

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

### • Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

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

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

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

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

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

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

42 compresse rivestite con film

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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



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

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

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

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

EU/1/11/720/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN FRASCHE**

incivo 375 mg

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

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

42 compresse rivestite con film

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non rimuovere il dessiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

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

EU/1/11/720/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI GENERALI**

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

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

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

EU/1/11/720/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

incivo 375 mg

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

INCIVO 375 mg compresse rivestite con film  
telaprevir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 375 mg di telaprevir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

42 compresse rivestite con film

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non rimuovere il dessiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

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

EU/1/11/720/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI GENERALI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### INCIVO 375 mg compresse rivestite con film telaprevir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Avvertenze e precauzioni**

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

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

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

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

#### Esami del sangue

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

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

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

#### Bambini e adolescenti

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

### Altri medicinali e INCIVO

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

Informi il medico se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

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

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

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

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

### Precauzioni in gravidanza per uomini e donne

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

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

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

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

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

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

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

### **INCIVO contiene sodio**

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

### 3. Come prendere INCIVO

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

#### Istruzioni per un uso corretto

Il medico deciderà per lei la dose appropriata.

La dose raccomandata è:

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

#### Se prende più INCIVO di quanto deve

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

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

#### Se dimentica di prendere INCIVO

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

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

Se prende INCIVO ogni 8 ore

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

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

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

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

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

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

##### **Eruzione cutanea**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

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

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

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

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

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

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



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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene INCIVO

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

Gli eccipienti sono:

#### *Nucleo della compressa*

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

#### *Film di rivestimento della compressa*

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

### Produttore

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91005  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 05

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κόπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

**Altre fonti d'informazioni**

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