**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 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 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.

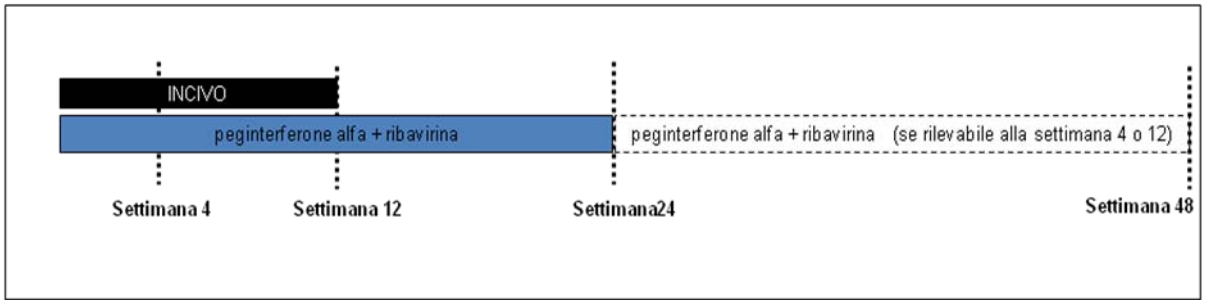
Posologia
INCIVO, 750 mg (due compresse rivestite con film da 375 mg) deve essere assunto per via orale ogni 8 ore con il cibo (la dose totale giornaliera è di 6 compresse (2.250 mg)). Assumere INCIVO senza cibo o senza rispettare l'intervallo tra le dosi può risultare in una diminuzione della concentrazione 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 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 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).

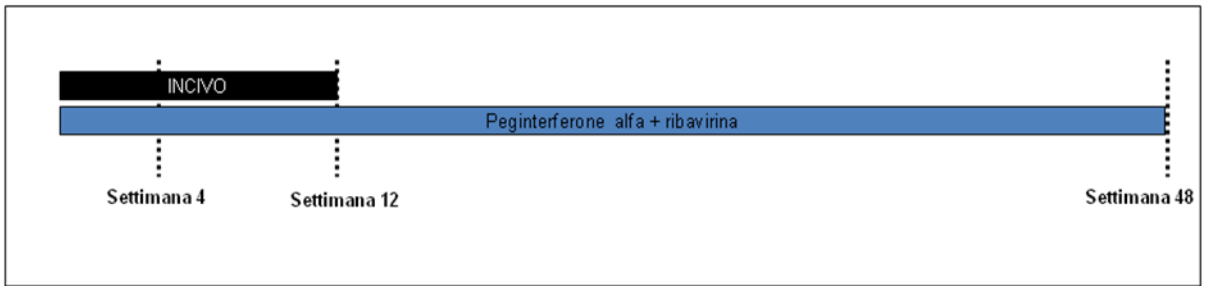
**Figura 1: Durata del trattamento in pazienti naïve e in pazienti recidivanti al precedente trattamento**




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 (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" 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).

**Tabella 1: Linee guida per l'interruzione del trattamento con INCIVO, Peginterferone alfa e Ribavirina.**

| **Medicinali** | **HCV RNA > 1.000 UI/ml alla settimana 4 di trattamento[a]** | **HCV RNA > 1.000 UI/ml alla settimana 12 di trattamento[a]** |
|---|---|---|
| **INCIVO** | Interruzione definitiva | Trattamento con INCIVO completato |

| | |
|---|---|
| **Peginterferone alfa e Ribavirina** | Interruzione definitiva |

[a] trattamento con INCIVO, peginterferone alfa e ribavirina. Queste linee guida possono non essere altrettanto attendibili 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 o 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).

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 (CrCl ≤ 50 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 CrCl < 50 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 ≥ 7) o con epatopatia scompensata (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 ≥ 6 di Child-Pugh.

*Anziani*
I dati clinici disponibili sull'uso di INCIVO in pazienti affetti da HCV di età ≥ 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) e midazolam o triazolam somministrati per via orale.

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 fenobarbital e 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 di impiego

Grave eruzione cutanea
Sono state segnalate gravi eruzioni cutanee a seguito del trattamento in associazione terapeutica con INCIVO. 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.

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**. 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, linfoadenopatia, 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.

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:

| **Estensione e caratteristiche delle eruzioni cutanee** | **Raccomandazioni per il Monitoraggio delle Eruzioni cutanee, e per l'Interruzione di INCIVO, Ribavirina e Peginterferone alfa per Eruzione cutanea Grave** |
|---|---|
| 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 ≤ 50% della superficie corporea. | Monitorare la progressione o i sintomi sistemici fino alla risoluzione dell'eruzione cutanea. Prendere in considerazione il consulto di uno specialista in dermatologia.<br><br>Per l'eruzione di grado moderato che progredisce, deve essere presa in considerazione l'interruzione definitiva di INCIVO.<br>Se l'eruzione non migliora entro 7 giorni dalla sospensione di INCIVO, deve essere interrotta la ribavirina.<br>L'interruzione di ribavirina può essere necessaria anche prima se l'eruzione cutanea peggiora nonostante l'interruzione di telaprevir.<br>Peginterferone alfa può essere continuato a meno che dal punto di vista medico non sia indicata l'interruzione.<br><br>Per eruzione di grado moderato che diventa grave (≥ 50% superficie corporea), interrompere definitivamente INCIVO (vedere sotto). |
| Eruzione grave: estensione dell'eruzione >50% della superficie corporea o associata con sintomi sistemici rilevanti, ulcerazione delle membrane mucose, lesioni anulari, distaccamento dell'epidermide. | Interrompere immediatamente e definitivamente INCIVO.<br>È raccomandato il consulto di uno specialista in dermatologia.<br>Monitorare la progressione o i sintomi sistemici fino alla risoluzione dell'eruzione cutanea.<br><br>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 medicalmente indicato, può essere necessaria prima l'interruzione di peginterferone alfa e ribavirina. |

| | |
|---|---|
| Sospetto o diagnosi di eruzioni generalizzate bollose cutanee, DRESS, sindrome di Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica, 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, 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).

Per la gestione dell'anemia, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina, relativamente alle linee guida sulla riduzione della dose. 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 4.3 per i medicinali che risultano controindicati con INCIVO.

Evitare l'uso di INCIVO in pazienti con prolungamento congenito del QT, o con anamnesi familiare 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.

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: ≥ 12 g/dl (donne); ≥ 13 g/dl (uomini)
- Conta piastrinica ≥ 90.000/$mm^3$
- Conta assoluta dei neutrofili ≥ 1.500/$mm^3$
- Funzionalità tiroidea adeguatamente controllata (TSH)
- Clearance della creatinina calcolata ≥ 50 ml/min.
- Potassio ≥ 3,5 mmol/l

Si raccomanda di eseguire le valutazioni ematologiche (compresa la conta leucocitaria differenziale) alle settimane 2, 4, 8 e 12 e successivamente, 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 ≥ 10) o con epatopatia scompensata 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 trapiantati

Non sono disponibili dati clinici sul trattamento di pazienti nella fase pre-, peri- e post-trapianto di fegato o altro organo con INCIVO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (vedere anche il paragrafo 4.5, Immunosoppressori).

Co-infezione da HCV/HIV (virus dell'immunodeficienza umana)
INCIVO in associazione con peginterferone alfa e ribavirina è stato valutato in 60 pazienti con infezione da HIV, nel trattamento dell'HCV in pazienti naïve che non erano in terapia antiretrovirale per HIV o che erano in trattamento con efavirenz o atazanavir/ritonavir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina o lamivudina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Fare riferimento al paragrafo 4.5 per le interazioni rilevanti con gli agenti antivirali-HIV.

Coinfezione 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).

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 di interazione

Telaprevir è metabolizzato a livello epatico dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P (P-gp). Altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. La co-somministrazione di INCIVO e di medicinali che inducono il CYP3A e/o la P-gp può ridurre 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. La somministrazione di INCIVO può aumentare l'esposizione sistemica ai medicinali che sono substrati del CYP3A o della P-gp, che potrebbero aumentare o prolungare il proprio effetto terapeutico e le reazioni avverse. Non è noto se telaprevir sia un substrato, induttore o inibitore delle proteine trasportatrici di medicinali diverse dalla P-gp.

Sulla base dei risultati degli studi clinici di interazione farmaco-farmaco, non può essere esclusa l'induzione di enzimi metabolici per telaprevir.

Sono stati effettuati studi di 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 rabdomiolisi (es. lovastatina, simvastatina, atorvastatina), o sedazione prolungata o aumentata o depressione respiratoria (es. 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 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%.

**Tabella 2: INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO CON ALTRI PRODOTTI MEDICINALI**

| **Medicinali per area terapeutica** | **Effetto sulla concentrazione di INCIVO o del farmaco concomitante e possibile meccanismo** | **Commento clinico** |
|---|---|---|
| **ANTIARITMICI** | | |
| lidocaina<br>(endovenoso) | ↑ lidocaina<br>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<br>AUC 1,85 (1,70-2,00)<br>$C_{max}$ 1,50 (1,36-1,65)<br>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. |
| **ANTIBATTERICI** | | |

| | | |
|---|---|---|
| claritromicina<br>eritromicina<br>telitromicina<br>troleandomicina | ↑ telaprevir<br>↑ antibatterici<br>inibizione del CYP3A | Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico se co-somministrati a INCIVO.<br>Con claritromicina ed eritromicina sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo del QT e di *torsade de pointes*. Il prolungamento dell'intervallo del QT è stato segnalato con telitromicina (vedere paragrafo 4.4). |
| **ANTICOAGULANTI** | | |
| warfarin | ↑ o ↓ warfarin<br>modulazione di enzimi metabolici | Si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina internazionale (*international normalised ratio* - INR), in caso di co-somministrazione di warfarin e telaprevir. |
| dabigatran | ↑ dabigatran<br>↔ telaprevir<br>effetto sul trasporto della P-gp nell'intestino | Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico e di laboratorio. |
| **ANTICONVULSIVI** | | |
| carbamazepina<br>fenobarbitale<br>fenitoina | ↓ telaprevir<br>↑ carbamazepina<br>↑ o ↓ fenitoina<br>↑ o ↓ fenobarbital<br>induzione del CYP3A per anticonvulsivi, e inibizione del CYP3A per telaprevir. | La co-somministrazione con questi agenti è controindicata. |
| **ANTIDEPRESSIVI** | | |
| escitalopram* | ↔ telaprevir<br>↓ escitalopram<br>AUC 0,65 (0,60-0,70)<br>$C_{max}$ 0,70 (0,65-0,76)<br>$C_{min}$ 0,58 (0,52-0,64)<br>meccanismo non noto | Non è nota la rilevanza clinica.<br>Può rendersi necessario un aumento della dose, se associato a telaprevir. |
| trazodone | ↑ trazodone<br>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. |
| **ANTIEMETICI** | | |
| domperidone | ↑ domperidone<br>inibizione del CYP3A | Deve essere evitata la co-somministrazione di domperidone con INCIVO (vedere paragrafo 4.4). |
| **ANTIMICOTICI** | | |

| | | |
|---|---|---|
| ketoconazolo*<br>itraconazolo<br>posaconazolo<br>voriconazolo | ↑ ketoconazolo (200 mg)<br>AUC 2,25 (1,93-2,61)<br>$C_{max}$ 1,75 (1,51-2,03)<br><br>↑ ketoconazolo (400 mg)<br>AUC 1,46 (1,35-1,58)<br>$C_{max}$ 1,23 (1,14-1,33)<br><br>↑ telaprevir (con ketoconazolo 400 mg)<br>AUC 1,62 (1,45-1,81)<br>$C_{max}$ 1,24 (1,10-1,41)<br><br>↑ itraconazolo<br>↑ posaconazolo<br>↑ o ↓ voriconazolo<br><br>inibizione del CYP3A.<br>A causa di enzimi multipli coinvolti nel metabolismo di voriconazolo, è difficile prevedere l'interazione con telaprevir. | Quando è necessaria la co-somministrazione, sono controindicate elevate dosi di itraconazolo (> 200 mg/*die*) o di ketoconazolo (> 200 mg/*die*). Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico per itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo.<br>Con voriconazolo e posaconazolo sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo del QT e di *torsade de pointes*. Il prolungamento dell'intervallo QT è stato segnalato con ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).<br>Voriconazolo non deve essere somministrato a pazienti in terapia con telaprevir, a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non ne giustifichi l'impiego. |
| **ANTIGOTTOSI** | | |
| colchicina | ↑ colchicina<br>inibizione del CYP3A | I 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. |
| **ANTIMICOBATTERICI** | | |
| rifabutina | ↓ telaprevir<br>↑ rifabutina<br>induzione del CYP3A per rifabutina, inibizione del CYP3A per telaprevir | Telaprevir può essere meno efficace a causa della riduzione delle concentrazioni. L'uso concomitante di rifabutina e telaprevir è controindicato. |
| rifampicina* | ↓ telaprevir<br>AUC 0,08 (0,07-0,11)<br>$C_{max}$ 0,14 (0,11-0,18)<br>↑ rifampicina<br>induzione del CYP3A per rifampicina, inibizione del CYP3A per telaprevir | La co-somministrazione di rifampicina con telaprevir è controindicata. |
| **BENZODIAZEPINE** | | |
| alprazolam* | ↑ alprazolam<br>AUC 1,35 (1,23-1,49)<br>$C_{max}$ 0,97 (0,92-1,03) | Rilevanza clinica non nota. |

| | | |
|---|---|---|
| midazolam* somministrato per via parenterale<br><br>midazolam* somministrato per via orale<br><br>triazolam somministrato per via orale | ↑ midazolam (endovenoso)<br>AUC 3,40 (3,04-3,79)<br>$C_{max}$ 1,02 (0,80-1,31)<br><br>↑ midazolam (orale)<br>AUC 8,96 (7,75-10,35)<br>$C_{max}$ 2,86 (2,52-3,25)<br><br>↑ triazolam<br><br>inibizione di CYP3A | La co-somministrazione deve essere effettuata in un ambiente che garantisca un monitoraggio clinico e un'idonea gestione medica in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata.<br>Deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di midazolam somministrato per via parenterale, soprattutto se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.<br><br>La co-somministrazione di midazolam o triazolam per via orale e telaprevir è controindicata. |
| zolpidem (sedativo non benzodiazepinico)* | ↓ zolpidem<br>AUC 0,53 (0,45-0,64)<br>$C_{max}$ 0,58 (0,52-0,66)<br>meccanismo non noto | Rilevanza clinica non nota.<br>L'aumento della dose di zolpidem può essere richiesto per mantenere l'efficacia. |
| **BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO** | | |
| amlodipina* | ↑ amlodipina<br>AUC 2,79 (2,58-3,01)<br>$C_{max}$ 1,27 (1,21-1,33)<br>inibizione del CYP3A | Occorre cautela e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di amlodipina. Si raccomanda un monitoraggio clinico. |
| diltiazem<br>felodipina<br>nicardipina<br>nifedipina<br>nisoldipina<br>verapamil | ↑ bloccanti del canale del calcio<br>inibizione del CYP3A e/o effetto sul trasporto della P-gp nell'intestino. | Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico dei pazienti. |
| **CORTICOSTEROIDI** | | |
| Sistemici<br>desametasone | ↓ telaprevir<br>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<br>fluticasone<br>budesonide | ↑ fluticasone<br>↑ budesonide<br>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. |
| **ANTAGONISTI DEI RECETTORI PER L'ENDOTELINA** | | |
| bosentan | ↑ bosentan<br>↓ telaprevir<br>induzione del CYP3A per bosentan, inibizione del CYP3A per telaprevir | Si richiede cautela e si raccomanda un monitoraggio clinico. |
| **ANTIVIRALI CONTRO IL VIRUS DELL'HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI (IP) DELL'HIV** | | |

| | | |
|---|---|---|
| atazanavir/ritonavir* | ↓ telaprevir<br>AUC 0,80 (0,76-0,85)<br>$C_{max}$ 0,79 (0,74-0,84)<br>$C_{min}$ 0,85 (0,75-0,98)<br>↑ atazanavir<br>AUC 1,17 (0,97-1,43)<br>$C_{max}$ 0,85 (0,73-0,98)<br>$C_{min}$ 1,85 (1,40-2,44)<br>inibizione del CYP3A per telaprevir | Un monitoraggio clinico e di laboratorio è raccomandato per iperbilirubinemia (vedere paragrafo 4.4). |
| darunavir/ritonavir* | ↓ telaprevir<br>AUC 0,65 (0,61-0,69)<br>$C_{max}$ 0,64 (0,61-0,67)<br>$C_{min}$ 0,68 (0,63-0,74)<br>↓ darunavir/ritonavir<br>AUC 0,60 (0,57-0,63)<br>$C_{max}$ 0,60 (0,56-0,64)<br>$C_{min}$ 0,58 (0,52-0,63)<br>meccanismo non noto | La co-somministrazione di darunavir/ritonavir e telaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 sui pazienti). |
| fosamprenavir/ritonavir* | ↓ telaprevir<br>AUC 0,68 (0,63-0,72)<br>$C_{max}$ 0,67 (0,63-0,71)<br>$C_{min}$ 0,70 (0,64-0,77)<br>↓ amprenavir<br>AUC 0,53 (0,49-0,58)<br>$C_{max}$ 0,65 (0,59-0,70)<br>$C_{min}$ 0,44 (0,40-0,50)<br>meccanismo non noto | La co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir e telaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| lopinavir/ritonavir* | ↓ telaprevir<br>AUC 0,46 (0,41-0,52)<br>$C_{max}$ 0,47 (0,41-0,52)<br>$C_{min}$ 0,48 (0,40-0,56)<br>↔ lopinavir<br>AUC 1,06 (0,96-1,17)<br>$C_{max}$ 0,96 (0,87-1,05)<br>$C_{min}$ 1,14 (0,96-1,36)<br>meccanismo non noto | La co-somministrazione di lopinavir/ritonavir e telaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| **ANTIVIRALI CONTRO IL VIRUS DELL'HIV: INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA** | | |
| efavirenz* | ↓ telaprevir 1.125 mg ogni 8 h (relativo a 750 mg ogni 8 h)<br>AUC 0,82 (0,73-0,92)<br>$C_{max}$ 0,86 (0,76-0,97)<br>$C_{min}$ 0,75 (0,66-0,86)<br>↓ efavirenz (+ TVR 1.125 mg ogni 8 h)<br>AUC 0,82 (0,74-0,90)<br>$C_{max}$ 0,76 (0,68-0,85)<br>$C_{min}$ 0,90 (0,81-1,01)<br>induzione del CYP3A per efavirenz. | Se co-somministrato, deve essere usato telaprevir 1.125 mg ogni 8 h (vedere paragrafo 4.4). |
| tenofovir disoproxil fumarato* | ↔ telaprevir<br>AUC 1,00 (0,94-1,07)<br>$C_{max}$ 1,01 (0,96-1,05)<br>$C_{min}$ 1,03 (0,93-1,14)<br>↑ tenofovir<br>AUC 1,30 (1,22-1,39)<br>$C_{max}$ 1,30 (1,16-1,45)<br>$C_{min}$ 1,41 (1,29-1,54)<br>effetto sul trasporto della P-gp nell'intestino | È necessario intensificare il monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafo 4.4). |

| | | |
|---|---|---|
| abacavir<br>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<br>AUC 0,84 (0,71-0,98)<br>$C_{max}$ 0,90 (0,79-1,02)<br>$C_{min}$ 0,75 (0,61-0,92)<br>↔ etravirina (+ TVR 750 mg ogni 8 ore)<br>AUC 0,94 (0,85-1,04)<br>$C_{max}$ 0,93 (0,84-1,03)<br>$C_{min}$ 0,97 (0,86-1,10) | Se co-somministrato, non è richiesto l'aggiustamento della dose. |
| rilpivirina* | ↓ telaprevir 750 mg ogni 8 ore<br>AUC 0,95 (0,76-1,18)<br>$C_{max}$ 0,97 (0,79-1,21)<br>$C_{min}$ 0,89 (0,67-1,18)<br>↑ rilpivirina (+ TVR 750 mg ogni 8 ore)<br>AUC 1,78 (1,44-2,20)<br>$C_{max}$ 1,49 (1,20-1,84)<br>$C_{min}$ 1,93 (1,55-2,41) | Se co-somministrato, non è richiesto l'aggiustamento della dose. |
| **INIBITORI DELL'INTEGRASI** | | |
| raltegravir* | ↔ telaprevir<br>AUC 1,07 (1,00-1,15)<br>$C_{max}$ 1,07 (0,98-1,16)<br>$C_{min}$ 1,14 (1,04-1,26)<br>↑ raltegravir<br>AUC 1,31 (1,03-1,67)<br>$C_{max}$ 1,26 (0,97-1,62)<br>$C_{min}$ 1,78 (1,26-2,53) | Se co-somministrato, non è richiesto l'aggiustamento della dose. |
| **INIBITORI DELL'HMG-CoA REDUTTASI** | | |
| atorvastatina* | ↑ atorvastatina<br>AUC 7,88 (6,82-9,07)<br>$C_{max}$ 10,6 (8,74-12,85)<br>inibizione del CYP3A | La co-somministrazione di atorvastatina e telaprevir è controindicata. |
| **CONTRACCETTIVI ORMONALI/ESTROGENI** | | |
| etinilestradiolo*<br>noretindrone* | ↓ etinilestradiolo<br>AUC 0,72 (0,69-0,75)<br>$C_{max}$ 0,74 (0,68-0,80)<br>$C_{min}$ 0,67 (0,63-0,71)<br>↔ noretindrone<br>AUC 0,89 (0,86-0,93)<br>$C_{max}$ 0,85 (0,81-0,89)<br>$C_{min}$ 0,94 (0,87-1,00)<br>meccanismo non noto | È necessario utilizzare misure contraccettive non ormonali aggiuntive quando vengono co-somministrati contraccettivi ormonali e telaprevir.<br>Le pazienti che assumono estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere monitorate clinicamente per individuare eventuali segni di carenza di estrogeni.<br>Fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.6. |
| **IMMUNOSOPPRESSORI** | | |

| | | |
|---|---|---|
| ciclosporina*<br>tacrolimus*<br>sirolimus | ↑ ciclosporina<br>AUC 4,64 (3,90-5,51)<br>$C_{max}$ 1,32 (1,08-1,60)<br><br>↑ tacrolimus<br>AUC 70,3 (52,9-93,4)**<br>$C_{max}$ 9,35 (6,73-13,0)**<br>↑ sirolimus<br><br>↑ telaprevir<br><br>**calcolati sulla base dei dati ottenuti con una riduzione della dose<br><br>inibizione del CYP3A,<br>inibizione delle proteine di trasporto. | Saranno richieste significative riduzioni della dose di immunosoppressore e 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. Tacrolimus può prolungare l'intervallo del QT (vedere paragrafo 4.4). |
| **BETA-AGONISTI DA INALAZIONE** | | |
| salmeterolo | ↑ salmeterolo<br>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). |
| **ANALGESICI NARCOTICI** | | |
| metadone* | ↓ R-metadone<br>AUC 0,71 (0,66-0,76)<br>$C_{max}$ 0,71 (0,66-0,76)<br>$C_{min}$ 0,69 (0,64-0,75)<br><br>Nessun effetto sulle concentrazione di R-metadone non legato.<br><br>Spiazzamento del metadone dalle proteine plasmatiche. | 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.<br>Sono stati segnalati casi prolungamento dell'intervallo del QT e di *torsade de pointes* con metadone (vedere paragrafo 4.4). L'ECG deve essere monitorato al basale e regolarmente durante il trattamento con telaprevir. |
| buprenorfina* | ↔ buprenorfina<br>AUC 0,96 (0,84-1,10)<br>$C_{max}$ 0,80 (0,69-0,93)<br>$C_{min}$ 1,06 (0,87-1,30) | Nessun aggiustamento della dose di buprenorfina è richiesto quando co-somministrato con telaprevir. |
| **INIBITORI DELLA PDE-5** | | |

| | | |
|---|---|---|
| sildenafil<br>tadalafil<br>vardenafil | ↑ inibitori della PDE-5<br>inibizione del CYP3A | Non è raccomandala 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.<br>La co-somministrazione di sildenafil o tadalafil e telaprevir nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata. |
| **INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA** | | |
| esomeprazolo* | ↔ telaprevir<br>AUC 0,98 (0,91-1,05)<br>$C_{max}$ 0,95 (0,86-1,06) | Gli inibitori della pompa protonica possono essere impiegati senza alcuna modifica del dosaggio. |

## 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 retinopatia 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 su tutti i dati provenienti dagli studi clinici disponibili di Fase 2 e 3 raggruppati (sia controllati, sia non controllati), condotti su 2.641 pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO.

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 (≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, <1/100) e raro (≥ 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.

**Tabella 3: Reazioni avverse ai medicinali associate a INCIVO (co-somministrato con peginterferone alfa e ribavirina) in pazienti con HCV negli studi di Fase 2 e 3 controllati con placebo (dati aggregati)**

| **Classificazione per sistemi e organi (SOC)** | **Categoria di frequenza** | **Reazioni avverse ai medicinali Terapia in associazione con INCIVO, peginterferone alfa e ribavirina N=1.346** |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | comune | candidosi orale |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | molto comune | anemia |
| | comune | trombocitopenia[b], linfopenia[b] |
| Patologie endocrine | comune | ipotiroidismo |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | comune | iperuricemia[b], ipokalemia[b] |
| | non comune | gotta |
| 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 |

| | | |
|---|---|---|
| Patologie epatobiliari | comune | iperbilirubinemia[b] |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | molto comune | prurito, eruzione cutanea |
| | comune | eczema, edema facciale, eruzione cutanea esfoliativa |
| | non comune | eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), orticaria, |
| | raro | Sindrome di Stevens-Johnson[a] |
| Patologie renali e urinarie | non comune | aumento della creatininemia[b] |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | comune | edema periferico, alterazione del gusto |

[a] non si è verificato negli studi di Fase 2 o Fase 3 controllati con placebo

[b] i tassi di incidenza si basano sui tassi degli eventi avversi riportati (inoltre, vedere *Anomalie di Laboratorio* di seguito)

*Anomalie di laboratorio*

Le anomalie di laboratorio selezionate, di intensità almeno moderata (≥ 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[a] 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 |
|---|---|---|---|---|
| Aumento[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) |
| Diminuzione[b] | | | | |
| | emoglobina | 27,0% (9,0-9,9 g/dl o ogni diminuzione 3,5-4,4 g/dl) | 51,1% (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/$mm^3$) | 2,8% (25.000– 49.999/$mm^3$) | 0,2% (< 25.000/$mm^3$) |
| | formula leucocitaria completa | 13,1% (500-599/$mm^3$) | 11,8% (350-499/$mm^3$) | 4,8% (< 350/$mm^3$) |
| | potassio | 1,6% (2,5–2,9 mEq/l) | 0% (2,0-2,4 mEq/l) | 0% (< 2,0 mEq/l) |

NA = non applicabile

[a] 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, version 1.0, Dicembre 2004).

[b] 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*

Sono stati riportati con INCIVO eruzione cutanea grave, Sindrome di Stevens-Johnson e DRESS (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 4,6% 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 di INCIVO nei pazienti co-infetti HCV/HIV-1 (n = 38) o non in terapia con antiretrovirali o in trattamento con efavirenz in associazione con tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina era simile al profilo di sicurezza nei pazienti con la sola infezione da HCV. I pazienti che hanno ricevuto atazanavir/ritonavir nel gruppo di trattamento combinato con INCIVO e nel gruppo peginterferone alfa e ribavirina hanno avuto un transitorio aumento nei livelli di bilirubina indiretta fino alla settimana 2, ritornando vicino al basale entro la settimana 12.

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.

### 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 $IC_{50}$ di telaprevir rispetto ad HCV *wild type* era di 0,354 µM, paragonabile al valore di $IC_{50}$ del sottotipo 1a del virus in forma infettiva pari a 0,28 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 $IC_{50}$ 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 $IC_{50}$ 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 e 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 T12/PR 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). 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).

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 varanti 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 perchè 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 tre studi di Fase 3: 2 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; 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 dello studio di Fase 3 sotto riportato, 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.

*Efficacia nei pazienti adulti naïve*

*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 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 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 ≥ 30 kg/m$^2$; il 9% era di etnia afro-americana; l'11% era ispanico o latino; il 77% aveva livelli basali di HCV RNA ≥ 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 5 mostra le percentuali di risposta per i gruppi raccomandati T12/PR e Pbo/PR48.

**Tabella 5: Percentuali di risposta: Studio 108**

| ***Outcome* del trattamento** | **T12/PR N = 363 n/N (%)** | **Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)** |
|---|---|---|
| **SVR[a]** | 79% (285/363) (74%, 83%)[b] | 46% (166/361) (41%, 51%)[b] |
| **HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12 (eRVR)** | 58% (212/363) | 8% (29/361) |
| SVR in pazienti eRVR | 92% (195/212) | 93% (27/29) |

| | | |
|---|---|---|
| **No eRVR** | 42% (151/363) | 92% (332/361) |
| SVR in pazienti no eRVR | 60% (90/151) | 42% (139/332) |
| **HCV RNA non rilevabile alla Fine del Trattamento** | 82% (299/363) | 62% (225/361) |
| **Recidiva** | 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

[a] $P < 0.0001$; 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).

[b] 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, ≥ 800.000 UI/ml) ed entità della fibrosi epatica. La Tabella 6 mostra le percentuali di SVR per sottogruppi di pazienti.

**Tabella 6: Percentuali SVR per sottogruppi di pazienti: Studio 108**

| **Sottogruppo** | **T12/PR** | **Pbo/PR** |
|---|---|---|
| Uomini | 78% (166/214) | 46% (97/211) |
| da 45 a ≤ 65 anni | 73% (157/214) | 39% (85/216) |
| Neri | 62% (16/26) | 29% (8/28) |
| Ispanico-latini | 77% (27/35) | 39% (15/38) |
| BMI ≥ 30 kg/m$^2$ | 73% (56/77) | 44% (38/87) |
| HCV RNA basale ≥ 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 grave | 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 naïve. Il disegno dello studio era finalizzato al confronto delle percentuali di SVR in pazienti con HCV RNA non rilevabile 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 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 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 ≥ 30 kg/m$^2$; 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 alle settimane 4 e 12. La Tabella 7 mostra le percentuali di risposta. Nei pazienti con HCV-RNA non rilevabile 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%; intervello di confidenza del 95%: -4%, 8%).

| Tabella 7: Percentuali di risposta: Studio 111 | | | |
|---|---|---|---|
| | Pazienti con HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12 | | T12/PR |
| *Outcome* del trattamento | T12/PR24 N = 162 | T12/PR48 N = 160 | Tutti i pazienti[a] N=540 |
| SVR | 92% (149/162) (87%, 96%)[b] | 90% (144/160) (84%, 94%)[b] | 74% (398/540) (70%, 77%)[b] |
| HCV RNA non rilevabile alla Fine del Trattamento | 98% (159/162) | 93% (149/160) | 79% (424/540) |
| Recidiva | 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

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

[b] Intervallo di confidenza al 95%

La percentuale di SVR per i pazienti neri era del 62% (45/73). La Tabella 8 mostra le percentuali di SVR per entità di fibrosi epatica al basale.

| Tabella 8: Percentuali di SVR per entità di fibrosi epatica al basale: Studio 111 | | | |
|---|---|---|---|
| | Pazienti con HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12 | | T12/PR |
| Sottogruppo | T12/PR24 | T12/PR48 | Tutti i pazienti[a] |
| Assenza di fibrosi, fibrosi minima o fibrosi portale | 96% (119/124) | 91% (115/127) | 77% (302/391) |
| Fibrosi grave | 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

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

*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 in trattamento con efavirenz o atazanavir/ritonavir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina o lamivudina, o non erano in terapia con antiretrovirali (conta CD4 $\geq$ 500 cell/mm$^3$) o avevano un HIV controllato stabile (HIV RNA < 50 copie/ml, conta CD4 $\geq$ 300 cell/mm$^3$). 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 1125 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 9 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%).

| Tabella 9: Percentuali di risposta: Studio 110 | | |
|---|---|---|
| Esito del trattamento | T12/PR48 % (n/N) | Pbo/PR % (n/N) |
| Percentuale totatle SVR12[a] | 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) |

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

*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 $log_{10}$ 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 $log_{10}$ 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 ≥ 30 $kg/m^2$; il 5% era di pelle nera; l'11% era ispanico o latino; l'89% aveva livelli basali di HCV RNA > 800.000 UI/ml; il 22% aveva fibrosi grave; 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 10 mostra le percentuali di risposta per l'avvio simultaneo raccomandato (T12/PR48) e per il braccio di trattamento Pbo/PR48.

| **Tabella 10: Percentuali di risposta: Studio C216** | | |
|---|---|---|
| **Esito del trattamento** | **T12/PR48 % (n/N)** | **Pbo/PR48 % (n/N)** |
| **SVR** | | |
| Pazienti con precedente recidiva[a] | 84% (122/145) (77%, 90%)[b] | 22% (15/68) (13%, 34%)[b] |
| pazienti Precedenti *partial responder*[a] | 61% (30/49) (46%, 75%)[b] | 15% (4/27) (4%, 34%)[b] |
| pazienti Precedenti *null responder*[a] | 31% (22/72) (20%, 43%)[b] | 5% (2/37) (1%, 18%)[b] |
| **HCV RNA non rilevabile alla Fine del Trattamento** | | |
| Pazienti con precedente recidiva | 87% (126/145) | 63% (43/68) |
| pazienti in precedenza *partial responder* | 73% (36/49) | 15% (4/27) |
| pazienti in recedenza *null responder* | 39% (28/72) | 11% (4/37) |
| **Recidiva** | | |
| Pazienti con precedente recidiva | 3% (4/126) | 63% (27/43) |

| | | |
|---|---|---|
| pazienti in precedenza *partial responder* | 17% (6/36) | 0% (0/4) |
| pazienti in precedenza *null responder* | 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

[a] $P < 0{,}001$, 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.

[b] 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 11 mostra percentuali di SVR per entità di fibrosi epatica.

| **Tabella 11: Percentuali di SVR per entità di fibrosi epatica al basale: Studio C216** | | |
|---|---|---|
| **Entità di fibrosi epatica** | **T12/PR** | **Pbo/PR48** |
| **Pazienti con precedente recidiva** | | |
| 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) |
| **pazienti in recedenza *partial responder*** | | |
| Assenza di 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) |
| **pazienti in precedenza *null responder*** | | |
| Assenza di 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 12 mostra i tassi di risposta SVR alla settimana 4 ($< 1$ $\log_{10}$ or $\geq 1$ $\log_{10}$ riduzione in HCV RNA) per i pazienti in precedenza *partial responder* e pazienti in precedenza *null responder* nel gruppo T12(DS)/PR48.

| **Tabella 12: Tassi di risposta SVR alla settimana 4 ($< 1$ $\log_{10}$ or $\geq 1$ $\log_{10}$ riduzione) nel gruppo T12(DS)/PR48: Studio C216** | | |
|---|---|---|
| **Prior Treatment Response** | **T12(DS)/PR % (n/N)[a]** | |
| | **$< 1$ $\log_{10}$ riduzione dell' HCV RNA alla settimana 4** | **$\geq 1$ $\log_{10}$ riduzione dell' HCV RNA alla settimana 4** |
| **pazienti in precedenza *partial responder*** | 56% (10/18) | 63% (17/27) |
| **pazienti in precedenza *null responder*** | 15% (6/41) | 54% (15/28) |

[a] 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 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 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 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.

**Tabella 13: Percentuali di risposta aggregate: Studio C208**

| **Esito del trattamento** | **T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N** | **T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N** |
|---|---|---|
| SVR[a] | 83,8 (67/80) | 81,5 (66/81) |
| Breakthrough virologico | 5 (4/80) | 12,3 (10/81) |
| Ricaduta | 8,1 (6/74[b]) | 4,2 (3/71[b]) |

T12/P(2a)R48: INCIVO per 12 settimane in associazione con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane
T12/P(2b)R48: INCIVO per 12 settimane in associazione con peginterferone alfa-2b e ribavirina per 24 o 48 settimane
[a] 95% intervallo di confidenza per le differenze era (-10,8; 12,1)
[b] Denominatore era il numero di pazienzi con HCV RNA non rilevabile 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).

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 deve essere somministrato per via orale durante i pasti, in compresse da 375 mg, 750 mg ogni 8 ore per 12 settimane, in associazione a peginterferone alfa e a 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 4 – 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 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 sati 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 α-chetoammidico di telaprevir (non attivo).

Gli studi *in vitro* che utilizzano le isoforme del citocromo P450 (CYP) ricombinante umano hanno indicato che il CYP3A4 era l'isoforma principale di CYP responsabile del metabolismo di telaprevir CYP-mediato. Altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. 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 tata osservata alcuna inibizione rilevante degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 da parte di telaprevir. Sulla base dei risultati degli studi clinici di interazione farmaco-farmaco, non può essere esclusa l'induzione di enzimi metabolici. Non è noto se telaprevir sia un substrato, induttore o inibitore delle proteine trasportatrici di medicinali diverse dalla P-gp.

Eliminazione
Dopo la somministrazione in soggetti sani di una dose orale singola di telaprevir da 750 mg marcato con isotopo radioattivo $^{14}C$, 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 $^{14}C$ 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 ≥ 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 nè 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 croscarmelloso
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 ed 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 della 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 DI UTILIZZO**

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

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

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

Janssen-Cilag SpA,
Via C. Janssen,
04010 Borgo San Michele,
Latina, Italy

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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

Sistema di farmacovigilanza
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP)
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descrite nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:
- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della agenzia europea dei medicinali.

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda il formato e il contenuto della confezione del materiale educazionale 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 educazionale 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

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

# A. ETICHETTATURA

**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 BRAILLE

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 IN BRAILLE

**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 contenenti 42 compresse ciascuno).
I flaconcini non sono distribuibili separatamente.

## 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/1/11/720/001

## 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 IN BRAILLE

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**INCIVO 375 mg compresse rivestite con film**
telaprevir

**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.

**Contenuto di questo foglio**:

1. Che cos'è INCIVO e a che 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:

| **Medicinale (nome del principio attivo)** | **Utilizzo del medicinale** |
|---|---|
| alfuzosina | per trattare i sintomi dell'ingrossamento della prostata<br>(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 (*Hypericum perforatum*) | 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.<br>Vedere paragrafo "Faccia particolare attenzione con INCIVO" |
| 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. **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 HIV o 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:

| **Medicinale (nome del principio attivo)** | **Utilizzo del medicinale:** |
|---|---|
| flecainide, propafenone | per trattate certi disturbi cardiaci come battico cardiaco irregolare (antiaritmici) |

| | |
|---|---|
| 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) |
| domperidone | per trattare vomito e nausea (antiemetici) |
| itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo | per trattare infezioni causate da funghi (antifungini) |
| colchicina | per trattare artriti infiammatorie (medicinali antigotta) |
| rifabutina | per trattare infezioni (antimicobatteri) |
| 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) |
| budesonide, fluticasone inalato/nasale, desametasone, se assunto per bocca o mediante iniezione | 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) |
| 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) |
| 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 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. Qualsiasi 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 medicinaleseguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

**Istruzioni per un uso corretto**
La dose raccomandata è di **2 compresse** di INCIVO **ogni 8 ore con il cibo**. La dose totale è di 6 compresse al giorno. 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. 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 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., 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;
- 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;

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).

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

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. Chieda 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 (disidratante).
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,
04010 Borgo San Michele,
Latina, Italy

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

**België/Belgique/Belgien**
Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 649 411

**Luxembourg/Luxemburg**
Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

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

**Magyarország**
Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel: +36 23 513 858

**Česká republika**
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

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

**Danmark**
Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

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

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

**Norge**
Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

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

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

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

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

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

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

**France**
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

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

**Ísland**
Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

**România**
Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
Corp A2, etaj 5
Bucureşti 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

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

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

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

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

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

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

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