

Bula – Profissional da Saúde (CCDS0612+0412)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INCIVO™

telaprevir

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 375 mg em embalagem contendo 4 frascos com 42 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 375 mg de telaprevir.

Excipientes: succinato de acetato de hipromelose, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, estearil fumarato de sódio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido férrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

INCIVO™ (telaprevir), em combinação com alfa peginterferona e ribavirina, é indicado para o tratamento da hepatite C genótipo 1 crônica em pacientes adultos com doença hepática compensada (incluindo cirrose):

- virgens de tratamento
- previamente tratados com alfainterferona (peguilada ou não peguilada) isolado ou em combinação com ribavirina, com recidiva, resposta parcial e resposta nula.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de **INCIVO™** em pacientes com hepatite C genótipo 1 crônica foram avaliadas em três estudos fase 3: dois no tratamento de pacientes virgens de tratamento e um em pacientes previamente tratados (com recidiva, resposta parcial e resposta nula). Nestes estudos (108, 111 e C216), os pacientes tinham doença hepática compensada, ácido ribonucleico de vírus da hepatite C (HCV RNA) detectável e histopatologia hepática consistente com hepatite C crônica. Exceto se indicado de outra

forma, **INCIVO™** foi administrado na dose de 750 mg a cada 8 horas; a dose de alfapecinterferona 2a foi 180mcg/semana e de ribavirina foi 1.000 mg/dia (pacientes pesando <75 kg) ou 1.200 mg/dia (pacientes pesando ≥75 kg). Os valores do HCV RNA plasmático foram mensurados usando o teste COBAS® TaqMan® para HCV (versão 2.0) para uso com o “High Pure System”. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação de 25 UI/mL. Na descrição dos resultados do estudo fase 3 abaixo, a resposta virológica sustentada (RVS), considerada cura virológica, foi definida com base na avaliação do HCV RNA na semana 72 do estudo, utilizando a última medida deste período. No caso de dados faltantes na semana 72, foi usada a última medida de HCV RNA a partir da semana 12 de acompanhamento. Além disso, o limite de quantificação de 25 UI/mL foi utilizado para determinar a RVS.

Eficácia em adultos virgens de tratamento

- Estudo 108 (ADVANCE)

Um estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado com placebo conduzido em pacientes virgens de tratamento. **INCIVO™** foi administrado nas primeiras 8 semanas de tratamento (esquema T8/PR) ou nas primeiras 12 semanas de tratamento (esquema T12/PR). Cada um destes grupos foram tratados em combinação com a alfapecinterferona 2a e ribavirina por 24 ou 48 semanas. Os pacientes que tinham HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas receberam 24 semanas de tratamento com alfapecinterferona 2a e ribavirina, e os pacientes que não apresentavam níveis indetectáveis de HCV RNA na 4ª e 12ª semanas receberam 48 semanas de tratamento com alfapecinterferona 2a e ribavirina. O esquema do grupo controle (Pbo/PR) tinha uma duração fixa de 48 semanas de tratamento, com administração do placebo correspondente do telaprevir durante as primeiras 12 semanas e alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 48 semanas.

Os 1088 pacientes recrutados tinham idade mediana de 49 anos (variação:18-69 anos); 58% dos pacientes eram homens, 23% tinham índice de massa corporal ≥ 30kg/m²; 9% eram negros, 11% hispânicos ou latinos; 77% tinham níveis de HCV RNA ≥ 800.000 UI/mL na linha de base; 15% tinham fibrose em ponte, 6% tinham cirrose, 59% tinham HCV genótipo 1a e 40% HCV genótipo 1b.

A taxa de RVS para o grupo T8/PR foi 72% (261/364) (P<0,0001 em comparação ao grupo Pbo/PR48). A Tabela 1 mostra as taxas de resposta para os grupos T12/PR recomendado e Pbo/PR48.

Tabela 1: Taxas de resposta: Estudo 108

Desfecho do tratamento	T12/PR N=363 n/N(%)	Pbo/PR48 N=361 n/N(%)
RVS^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas (RVRe)	58% (212/363)	8% (29/361)
RVS em pacientes RVRe	92% (195/212)	93% (27/29)

Não RVRe	42% (151/363)	92% (332/361)
RVS em pacientes não RVRe	60% (90/151)	42% (139/332)
HCV RNA indetectável no final do tratamento	82% (299/363)	62% (225/361)
Recidiva^c	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: **INCIVO™** por 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 24 ou 48 semanas; Pbo/PR: placebo por 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas.

^a P<0,0001: T12/PR comparado a Pbo/PR48. A diferença nas taxas de RVS (intervalo de confiança 95%) entre os grupos de T12/PR e Pbo/PR foi 33 (26,39)

^b intervalo de confiança 95%

^c Recidiva foi definida como tendo HCV RNA menor que 25 UI/mL no final do tratamento planejado, seguido por HCV RNA ≥ 25 UI/mL na última observação na visita de acompanhamento de RVS.

As taxas de RVS foram maiores (diferença absoluta de pelo menos 28%) para o grupo T12/PR do que para o grupo Pbo/PR48 entre os subgrupos por sexo, idade, raça, etnia, índice de massa corporal, subtipo de genótipo de HCV, HCV RNA na linha de base (<800.000, ≥ 800.000 UI/mL) e extensão da fibrose hepática. A Tabela 2 mostra as taxas de RVS para subgrupos de pacientes.

Tabela 2: Taxas de RVS para subgrupos de pacientes: Estudo 108

Subgrupo	T12/PR	Pbo/PR48
Homens	78% (166/214)	46% (97/211)
45 a ≤ 65 anos de idade	73% (157/214)	39% (85/216)
Negros	62% (16/26)	29% (8/28)
Hispanico Latino	77% (27/35)	39% (15/38)
IMC ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
HCV RNA basal ≥ 800.000 UI/MI	77% (215/281)	39% (109/279)
HCV genótipo 1a	75% (162/217)	43% (90/210)
HCV genótipo 1b	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibrose hepática na linha de base		
Sem fibrose, fibrose mínima ou fibrose portal	82% (237/290)	49% (140/288)
Fibrose em ponte	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirrose	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: **INCIVO™** durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 24 ou 48 semanas
Pbo/PR: placebo durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 48 semanas

- Estudo 111 (ILLUMINATE)

O Estudo 111 foi um estudo fase 3, randomizado, aberto, conduzido em pacientes virgens de tratamento. O estudo foi desenhado para comparar as taxas de RVS em pacientes com HCV RNA indetectável na 4^a e 12^a semanas que foram tratados com **INCIVO™** por 12 semanas em combinação com alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 24 semanas (esquema T12/PR24) ou 48 semanas (esquema T12/PR48). Pacientes com HCV RNA indetectável na 4^a e 12^a semanas foram randomizados na 20^a semana para receber 24 semanas ou 48 semanas de tratamento com alfapecinterferona 2a e ribavirina. A avaliação primária foi uma avaliação de não inferioridade, usando uma margem de -10,5% do esquema de 24 semanas comparado ao esquema de 48 semanas em pacientes com HCV RNA indetectável na 4^a e 12^a semanas.

Os 540 pacientes recrutados tinham idade mediana de 51 anos (variação: 19 a 70); 60% dos pacientes eram homens, 32% tinham índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 14% eram negros, 10% hispânicos ou latinos; 82% tinham níveis de HCV RNA $>800.000 \text{ UI/mL}$ na linha de base; 16% tinham fibrose em ponte, 11% tinham cirrose, 72% tinha HCV genótipo 1a e 27% tinham HCV genótipo 1b.

Um total de 352 (65%) pacientes tinha HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas. A Tabela 3 mostra as taxas de resposta. Em pacientes que tinham HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas, não houve benefício adicional em estender o tratamento com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas (diferença de 2% nas taxas de RVS; intervalo de confiança 95%: -4%, 8%).

Tabela 3: Taxas de resposta: Estudo 111

Desfecho do tratamento	Pacientes com HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas		T12/PR Todos os pacientes ^a N=540
	T12/PR24 N=162	T12/PR48 N=160	
RVS	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
HCV RNA indetectável no final do tratamento	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Recidiva ^c	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: **INCIVO**TM durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 24 semanas

T12/PR48: **INCIVO**TM durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 48 semanas

^a Todos os pacientes inclui os 322 pacientes com HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas e os outros 218 pacientes tratados no estudo (118 que não tinham HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas e 100 que descontinuaram o estudo antes da 20ª semana, quando ocorreu a randomização).

^b Intervalo de confiança de 95%

^c Recidiva foi definida como tendo HCV RNA menor que 25 UI/mL no final do tratamento planejado, seguido por HCV RNA $\geq 25 \text{ UI/mL}$ na última observação na visita de acompanhamento de RVS.

A taxa de RVS para pacientes negros foi 62% (45/73). A Tabela 4 mostra as taxas de RVS por extensão da fibrose hepática na linha de base.

Tabela 4: Taxas de RVS por extensão da fibrose hepática na linha de base: Estudo 111

Subgrupo	Pacientes com HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas		T12/PR Todos os pacientes ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Sem fibrose, fibrose mínima ou fibrose portal	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Fibrose em ponte	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Cirrose	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: **INCIVO**TM durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 24 semanas

T12/PR48: **INCIVO**TM durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 48 semanas

^a Todos os pacientes inclui os 322 pacientes com HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas e os outros 218 pacientes tratados no estudo (118 que não tinham HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas e 100 que descontinuaram o estudo antes da 20ª semana, quando ocorreu a randomização).

O estudo 110 foi um estudo fase 2 randomizado, duplo-cego, controlado com placebo conduzido em pacientes com coinfeção crônica pelo HCV genótipo 1 do HCV/HIV que eram virgens de tratamento para hepatite C. Pacientes que ou não estavam em terapia antirretroviral (contagem de CD4 \geq 500 células/mm³), ou tinham HIV controlado estável (HIV RNA <50 cópias/ml, contagem de CD4 \geq 300 células/mm³) em uso de efavirenz ou atazanavir/ritonavir em combinação com tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina ou lamivudina. Os pacientes foram randomizados para 12 semanas de telaprevir (750 mg a cada 8 horas, se coadministrados com atazanavir/ritonavir, tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina ou lamivudina OU 1125 mg a cada 8 horas, se coadministrado com efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina) ou placebo. Todos os pacientes receberam alfapeginterferona 2a e ribavirina por 48 semanas. Cinquenta e cinco dos sessenta indivíduos receberam ribavirina numa dose fixa de 800 mg/dia e os cinco indivíduos restantes receberam uma dose de ribavirina baseado no peso. A Tabela 5 mostra as taxas de resposta para os braços T12/PR48 e Pbo/PR48.

Desfecho do tratamento	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Taxa global de SVR12 ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Pacientes em esquema de tratamento baseado em efavirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Pacientes em esquema de tratamento baseado em atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Pacientes que não receberam tratamento antirretroviral	71% (5/7)	33% (2/6)

^aHCV RNA < 25 IU/ml na semana 12 de seguimento do tratamento.

Eficácia em adultos previamente tratados

- Estudo C216 (REALIZE)

O estudo C216 foi um estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, conduzido em pacientes que não alcançaram RVS com o tratamento anterior com alfapeginterferona 2a e ribavirina ou alfapeginterferona 2b e ribavirina. O estudo recrutou pacientes com recidiva anterior (pacientes com HCV RNA indetectável ao final do tratamento com esquema baseado em interferona peguilada, mas HCV RNA detectável dentro de 24 semanas de seguimento do tratamento) e pacientes não respondedores (que não tinham níveis indetectáveis de HCV RNA durante ou ao término de um curso anterior de pelo menos 12 semanas de tratamento). A população de não respondedores era composta por dois subgrupos: pacientes com resposta parcial prévia (redução maior ou igual a 2 log₁₀ do HCV RNA na 12^a semana, mas não atingindo HCV RNA indetectável ao final do tratamento com uma peginterferona e ribavirina) e pacientes com resposta nula prévia (redução menor que 2 log₁₀ do HCV RNA na 12^a semana de tratamento prévio com peginterferona e ribavirina).

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:2:1 para um dos três grupos de tratamento: início simultâneo (T12/PR48): **INCIVO™** do 1º dia até a 12ª semana; início tardio [T12(DS)/PR48]: **INCIVO™** da 5ª semana até a 16ª semana; Pbo/PR48: placebo até a 16ª semana. Todos os esquemas de tratamento tinham 48 semanas de tratamento com alfapeginterferona 2a e ribavirina.

Os 662 pacientes recrutados tinham idade mediana de 51 anos (variação: 21 a 70), 70% dos pacientes eram homens; 26% tinham índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 5% eram negros, 11% hispânicos ou latinos; 89% tinham níveis de HCV RNA $> 800.000 \text{ UI/mL}$ na linha de base; 22% tinham fibrose em ponte; 26% tinham cirrose; 54% tinham HCV genótipo 1a e 46% HCV genótipo 1b.

As taxas de RVS para o grupo T12(DS)/PR foram 88% (124/141) para pacientes com recidiva prévia, 56% (27/48) para pacientes com resposta parcial prévia e 33% (25/75) para pacientes com resposta nula prévia. A Tabela 6 mostra as taxas de resposta para o braço com início simultâneo recomendado (T12/PR48) e o braço com Pbo/PR48.

Tabela 6: Taxas de resposta: Estudo C216

Desfecho do tratamento	T12/PR % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
RVS		
Recidiva prévia ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Resposta parcial prévia ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Resposta nula prévia ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
HCV RNA indetectável no final do tratamento		
Recidiva prévia	87% (126/145)	63% (43/68)
Resposta parcial prévia	73% (36/49)	15% (4/27)
Resposta nula prévia	39% (28/72)	11% (4/37)
Recidiva^c		
Recidiva prévia	3% (4/126)	63% (27/43)
Resposta parcial prévia	17% (6/36)	0% (0/4)
Resposta nula prévia	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: **INCIVO™** durante 12 semanas seguido por placebo por 4 semanas em combinação com alfapeginterferona 2a e ribavirina por 48 semanas.

Pbo/PR48: placebo durante 16 semanas em combinação com alfapeginterferona 2a e ribavirina por 48 semanas.

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

^b Intervalo de confiança de 95%

^c Recidiva foi definida como tendo HCV RNA menor que 25 UI/mL no final do tratamento planejado, seguido por HCV RNA $\geq 25 \text{ UI/mL}$ na última observação na visita de acompanhamento de RVS.

Para todas as populações no estudo (com recidiva prévia, com resposta parcial prévia e resposta nula prévia), as taxas de RVS foram maiores para o grupo T12/PR do que para o grupo Pbo/PR48 entre os subgrupos por sexo, idade, raça, etnia, índice de massa corporal, subtipo de genótipo do HCV, nível de

HCV RNA na linha de base e extensão da fibrose hepática. A Tabela 7 mostra as taxas de RVS por extensão da fibrose hepática.

Tabela 7: Taxas de RVS por extensão da fibrose hepática na linha de base: Estudo C216

Extensão da fibrose hepática	T12/PR	Pbo/PR48
Com recidiva prévia		
Sem fibrose ou fibrose mínima ou fibrose portal	84% (68/81)	32% (12/38)
Fibrose em ponte	86% (31/36)	13% (2/15)
Cirrose	82% (23/28)	7% (1/15)
Com resposta parcial prévia		
Sem fibrose ou fibrose mínima ou fibrose portal	79% (19/24)	18% (3/17)
Fibrose em ponte	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirrose	33% (6/18)	20% (1/5)
Com resposta nula prévia		
Sem fibrose ou fibrose mínima ou fibrose portal	31% (9/29)	6% (1/18)
Fibrose em ponte	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirrose	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: **INCIVO**TM durante 12 semanas seguido por placebo por 4 semanas em combinação com alfapeginterferona 2a e ribavirina por 48 semanas.

Pbo/PR48: placebo durante 16 semanas em combinação com alfapeginterferona 2a e ribavirina por 48 semanas.

A tabela 8 mostra as taxas de resposta (redução de HCV RNA < 1 log₁₀ ou ≥ 1 log₁₀) na semana 4 para respondedores parciais prévios ou respondedores nulos prévios no grupo T12(DS)/PR.

Tabela 8: Taxas de resposta RVS (redução < 1 log₁₀ ou ≥ 1 log₁₀) na semana 4 no grupo T12(DS)/PR48: Estudo C216

Resposta prévia ao tratamento	T12(DS)/PR % (n/N) ^a	
	Redução de HCV RNA < 1 log ₁₀ na 4 ^a semana	Redução de HCV RNA ≥ 1 log ₁₀ na 4 ^a semana
Resposta parcial prévia	56% (10/18)	63% (17/27)
Resposta nula prévia	15% (6/41)	54% (15/28)

^a incluí somente dados de pacientes cujo HCV RNA estava disponível na 4^a semana

- Estudo 106 e Estudo 107

O Estudo 106 era de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e recrutou pacientes que haviam falhado ao tratamento anterior com alfapeginterferona 2a e ribavirina ou alfapeginterferona 2b e ribavirina. Entre aqueles com recidiva prévia no grupo de tratamento T12/PR24 que tinham HCV RNA indetectável na 4^a e 12^a semanas de tratamento, a taxa de RVS foi 89% (25/28) e a taxa de recidiva foi 7%.

O Estudo 107 era um estudo aberto de seguimento para os pacientes que foram tratados no grupo controle (placebo, alfapeginterferona 2a e ribavirina) de um estudo fase 2 de telaprevir e que não alcançaram RVS no estudo fase 2. Entre aqueles com recidiva prévia no grupo de tratamento T12/PR24 que tinham HCV RNA indetectável na 4^a e 12^a semana de tratamento, a taxa de RVS foi de 100% (24/24).

- Uso de alfapeginterferona 2a ou 2b

No estudo C208, fase 2a, randomizado, aberto, foram estudados dois tipos de alfapeginterferona (2a e 2b) em pacientes virgens de tratamento.

Todos os pacientes receberam 12 semanas de **INCIVO™** em combinação com o tratamento padrão com alfapeginterferona/ribavirina. Os pacientes foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento:

- **INCIVO™** 750 mg a cada 8 horas com 180 mcg/semana de alfapeginterferona 2a e 1.000 ou 1.200 mg/dia de ribavirina.
- **INCIVO™** 750 mg a cada 8 horas com 1,5 mcg/kg/semana de alfapeginterferona 2b e 800 ou 1.200 mg/dia de ribavirina.
- **INCIVO™** 1.125 mg a cada 12 horas com 180 mcg/semana de alfapeginterferona 2a e 1.000 ou 1.200 mg/dia de ribavirina.
- **INCIVO™** 1.125 mg a cada 12 horas com 1,5 mcg/kg/semana de alfapeginterferona 2b e 800 ou 1.200 mg/dia de ribavirina.

A alfapeginterferona 2a, a alfapeginterferona 2b e a ribavirina foram usadas de acordo com as respectivas bulas.

Na 12ª semana, a administração de **INCIVO™** foi encerrada e os pacientes continuaram com o tratamento padrão apenas. 73,8% (59/80) dos pacientes do grupo alfapeginterferona 2a agrupado atingiram o critério (HCV RNA indetectável na 4ª a 20ª semana) para a duração de tratamento reduzida a 24 semanas com alfapeginterferona/ribavirina versus 61,7% (50/81) dos pacientes do grupo alfapeginterferona 2b agrupado.

Tabela 8: Taxa de resposta agrupada: Estudo C208

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

T12/P(2a)R48: INCIVO por 12 semanas em combinação com alfapeginterferona 2a e ribavirina por 24 ou 48 semanas

T12/P(2b)R48: INCIVO por 12 semanas em combinação com alfapeginterferona 2b e ribavirina por 24 ou 48 semanas

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

^b o denominador foi o número de pacientes com HCV RNA indetectável no final do tratamento

Dados de eficácia a longo prazo

- Estudo 112 (EXTEND)

Um estudo de seguimento de 3 anos de pacientes que alcançaram RVS com o esquema a base de **INCIVO™** mostrou que >99% (122/123) dos pacientes manteve o seu estado de RVS durante o período de seguimento disponível (duração mediana de 22 meses).

Estudos clínicos avaliando o Intervalo QT

Em dois estudos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo e com ativo conduzidos para avaliar o efeito sobre o intervalo QT, o telaprevir, em monoterapia na dose de 750 mg a cada 8 horas, não foi associado a efeito clinicamente relevante sobre o intervalo QTcF. Em um desses estudos, um esquema de 1.875 mg de telaprevir a cada 8 horas foi avaliado e o aumento médio máximo no QTcF, ajustado para o placebo, foi 8,0 ms (IC 90%: 5,1-10,9). As concentrações plasmáticas com o telaprevir na dose de 1.875 mg a cada 8 horas, usada neste estudo, foram comparáveis àquelas observadas em estudos em pacientes com infecção por HCV que receberam 750 mg de telaprevir a cada 8 horas em combinação com alfa interferona 2a e ribavirina.

População pediátrica

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças.

Referências Bibliográficas:

PROVE1: Final results from a phase 3 study of telaprevir with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. Everson GT, Gordon SC, McHutchison JG, Jacobson I, Kauffman R, McNair L, Adda N, Muir A. *Gastroenterology*, Volume 134, Issue 4, Supplement 1, April 2008, Pages A-7

Telaprevir in Combination with Peginterferon-Alfa-2a with or without Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Final Results of the PROVE2 Study. Zeuzem S, Hézode C, Ferenci P, Dusheiko Geoffrey M, Alves K, Bengtsson L, Gharakhanian S, Kauffman R, Alam JJ, Pawlotsky J-M. *Hepatology*, 2008 Volume 48, Issue S1 : 418A

PROVE3 Final Results and 1-Year Durability of SVR with Telaprevir-Based Regimen in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients with Prior Non-response, Viral Breakthrough or Relapse to Peginterferon-Alfa-2a/b and Ribavirin Therapy. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault N, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Bsharat M, George S, Adda N, Di Bisceglie AM. *Hepatology* 2009 ; 50 (Suppl 4): 334A

Telaprevir q8h or q12h Combined with Either Peginterferon (PEG-IFN,P) alfa-2a or alfa-2b and Ribavirin (RBV, R) in Treatment-naïve Genotype1 Hepatitis C Patients: Final Results of the Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2 Study C208. Patrick Marcellin, Xavier Forns, Tobias Göser, Peter Ferenci,

Frederik Nevens, Giampiero Carosi, Joost P. Drenth, Lawrence Serfaty, Koen De Backer, Rolf Van Heeswijk, Els De Paepe, Sandra De Meyer, Maria Beumont-Mauviel. *Hepatology* (2010) 4:2–93. FP-105.

Telaprevir in Combination with Peginterferon and Ribavirin in Genotype 1 HCV Treatment-Naïve Patients, Prior Relapsers and Prior Non-Responders: Pooled Analysis of PROVE1, PROVE2, PROVE3 and Study 107. Mitchell L. Shiffman, Thomas Berg, Andrew J. Muir, John G. McHutchison, Jean-Michel Pawlotsky, Stefan Zeuzem, Leif Bengtsson, Nathalie Adda, Shelley George, Robert Kauffman, and Fred F Poordad.

Telaprevir in Combination with Peginterferon and Ribavirin in Genotype 1 HCV Treatment-naïve Patients: Final Results of Phase 3 ADVANCE Study. John G. Mchutchison, Ira M. Jacobson, Geoffrey M. Dusheiko, Adrian M. Di Bisceglie, Rajender Reddy, Natalie H. Bzowej, Patrick Marcellin, Andrew J. Muir, Leif Bengtsson, Ann Marie Dunne, Nathalie Adda, Shelley George, Robert Kauffman, And Stefan Zeuzem.

Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa2a and Ribavirin for 24 or 48 weeks in Treatment-Naïve Genotype 1 HCV Patients who Achieved an Extended Rapid Viral Response: Final Results of Phase 3 ILLUMINATE Study. K. E. Sherman; S. L. Flamm; N. H. Afdhal; D. R. Nelson; M. S. Sulkowski; G. T. Everson; M. W. Fried; K. Kleber; M. Martin; A. J. Sankoh; R. S. Kauffman; S. George; C. I. Wright; F. Poordad

Efficacy and safety of telaprevir-based therapy in genotype 1 hepatitis C virus-infected patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon alfa-2a and ribavirin therapy: final results of the REALIZE phase III trial. Stefan Zeuzem, Pietro Andreone, Stanislas Pol, Eric Lawitz, Moises Diago, Stuart Roberts, Roberto Focaccia, Zobair Younossi, Graham Foster, Andrzej Horban, Rolf Van Heeswijk, Sandra de Meyer, Don Luo, Gaston Picchio, Maria Beumont.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O telaprevir é um inibidor da protease serina HCV NS3•4A, que é essencial para a replicação viral.

Após um período de 1 a 4 horas depois de iniciar a terapia com **INCIVO™**, houve um declínio inicial rápido de HCV RNA durante as primeiras 24 horas.

Estudos *in vitro*

- Atividade do telaprevir contra HCV

Em um estudo de réplicon do HCV subtipo 1b, o valor de IC₅₀ do telaprevir contra o tipo selvagem do HCV foi 0,354 microM, semelhante ao valor de 0,28 microM encontrado em um ensaio do vírus infeccioso subtipo 1a.

- Resistência

Variantes do HCV associadas com falha virológica ou recidiva durante o tratamento foram avaliadas por mutagênese sítio-direcionada no ensaio de réplicon. As variantes V36A/M, T54A/S, R155K/T e A156S conferiram níveis menores de resistência ao telaprevir *in vitro* (aumento de 3 a 25 vezes no IC₅₀ do telaprevir), e as variantes A156V/T e V36M+R155K conferiram níveis maiores de resistência ao telaprevir *in vitro* (aumento > 25 vezes no IC₅₀ do telaprevir). As variantes do réplicon geradas das sequências derivadas de pacientes mostraram resultados semelhantes.

A capacidade de replicação *in vitro* de variantes resistentes ao telaprevir foi menor que a do vírus do tipo selvagem.

Resistência cruzada

Variantes resistentes ao telaprevir foram testadas para resistência cruzada contra inibidores de protease representativos no sistema de réplicon do HCV. Réplicons com substituições simples na posição 155 ou 156 e variantes duplas com substituições nos resíduos 36 e 155 mostraram resistência cruzada para todos os inibidores de protease testados em uma ampla faixa de sensibilidade. Todas as variantes resistentes ao telaprevir estudadas permaneceram totalmente sensíveis a alfa interferona, ribavirina e inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos da polimerase do HCV no sistema de réplicon. Não há dados clínicos no retratamento de pacientes que falharam à terapia com inibidor de protease NS3-4A do HCV, tais como o telaprevir, nem há dados de cursos repetidos de tratamento com o telaprevir.

Estudos de virologia clínica

Em estudos clínicos fase 2 e 3 do telaprevir, pacientes virgens de tratamento e com falha em tratamento prévio, era rara a predominância de variantes resistentes ao telaprevir na linha de base (pré-tratamento) (V36M, T54A e R155K <1% e T54S 2,7%). A predominância da resistência ao telaprevir na linha de base não impede o sucesso do tratamento com telaprevir, alfa interferona e ribavirina. O impacto de variantes predominantes resistentes ao telaprevir na linha de base é provavelmente maior em pacientes com baixa resposta ao interferon, tais como pacientes respondedores nulos anteriormente.

Um total de 215 de 1169 pacientes tratados com um regime T12/PR em um estudo clínico fase 3 tiveram falha virológica durante o tratamento (n=125) ou recidiva (n=90). Com base nas análises do sequenciamento populacional do HCV nestes 215 pacientes, a emergência de variantes do HCV resistentes ao telaprevir foi detectada em 105 (84%) falhas virológicas e em 55 (61%) dos casos de recidiva e o vírus tipo selvagem foi detectado em 15 (12%) falhas virológicas e em 24 (27%) casos de recidiva. Os dados de sequenciamento do HCV não eram avaliáveis para 16 (7%) pacientes. As análises da sequência das variantes resistentes ao telaprevir identificaram substituições em 4 posições na região da protease NS3-4A, consistente com o mecanismo de ação do telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T e

A156S/T/V). A falha virológica durante o tratamento com o telaprevir estava associada, predominantemente, a níveis mais altos de variantes resistentes e a recidiva estava associada, predominantemente, a níveis mais baixos de variantes resistentes ou vírus tipo selvagem.

Em pacientes com HCV genótipo 1a houve predominância das variantes V36M e R155K isoladas e em combinação, enquanto que em pacientes com HCV genótipo 1b a predominância foi de variantes V36A, T54A/S e A156S/T/V. Esta diferença deve-se, provavelmente, a maior barreira genética para as substituições V36M e R155K para o genótipo 1b que para o genótipo 1a. Entre os pacientes tratados com telaprevir, a falha virológica foi mais frequente em pacientes com genótipo 1a do que com genótipo 1b e mais frequente naqueles com resposta prévia nula do que em outras populações (virgens de tratamento, com recidiva prévia, com resposta parcial prévia).

A análise de seguimento dos pacientes tratados com **INCIVO™** que não alcançaram RVS mostrou que a população de vírus tipo selvagem aumentou e a população de variantes resistentes ao telaprevir tornou-se indetectável com o tempo após o término do tratamento com telaprevir. Em uma combinação de 255 pacientes virgens de tratamento e previamente tratados de estudos clínicos fase 3 (estudos 108, 111 e C216) nos quais variantes resistentes ao telaprevir emergiram durante o tratamento, 152 (60%) pacientes não tinham mais variantes resistentes detectadas pelo sequenciamento da população (seguimento mediano de 10 meses). Das 393 variantes resistentes detectadas nos 255 pacientes, 68% de NS3-36, 85% de NS3-54, 59% de NS3-155, 86% de NS3-156 e 52% de NS3-36M+NS3-155K não foram mais detectadas.

Em um estudo de seguimento de 98 pacientes virgens de tratamento e antes da falha do tratamento que foram tratados com **INCIVO™** em um estudo clínico fase 2 ou 3 e não alcançaram RVS, as variantes resistentes ao telaprevir não eram mais detectadas em 85% (83/98) dos pacientes (seguimento mediano de 27,5 meses). A análise do sequenciamento clonal de um subgrupo de pacientes que tinham HCV tipo selvagem pelo sequenciamento populacional (n=20), comparando a frequência de variantes resistentes antes do início do tratamento com telaprevir e no seguimento, mostrou que a população de variantes do HCV em todos os pacientes havia retornado aos níveis antes do tratamento. O tempo mediano para que as variantes resistentes ao telaprevir se tornem indetectáveis pelo sequenciamento populacional foi maior para as variantes NS3-36 (6 meses), NS3-155 (9 meses) e NS3-36M+NS3-155K (12 meses) predominantemente observadas em pacientes com genótipo 1a do que para as variantes NS3-54 (2 meses) e NS3-156 (3 meses) predominantemente observadas em pacientes com genótipo 1b.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do telaprevir foram avaliadas em voluntários adultos sadios e em pacientes com infecção crônica por HCV. O telaprevir deve ser administrado por via oral, com alimentos, como comprimido de 375 mg, na dose de 750 mg a cada 8 horas por 12 semanas, em combinação com

alfapecinterferona e ribavirina. A exposição ao telaprevir é maior durante a coadministração de alfapecinterferona e ribavirina do que após a administração do telaprevir isolado.

A exposição ao telaprevir é comparável durante a coadministração com alfapecinterferona 2a e ribavirina ou alfapecinterferona 2b e ribavirina.

- **Absorção**

O telaprevir está disponível por via oral, absorvido mais provavelmente no intestino delgado, sem nenhuma evidência de absorção no cólon. As concentrações plasmáticas máximas depois de uma dose única de telaprevir são alcançadas, em geral, depois de 4-5 horas. Estudos *in vitro* realizados com células Caco-2 humanas indicaram que o telaprevir é um substrato da P-glicoproteína (P-gp).

A exposição ao telaprevir foi aumentada em 20% quando tomado após uma refeição altamente calórica (56g de gordura, 928 kcal) em comparação a uma tomada após refeição calórica padrão (21 g de gordura, 533 kcal). Quando comparado com a administração após uma refeição calórica padrão, a exposição (ASC, área sob a curva) diminuiu em 73% quando o telaprevir foi tomado com o estômago vazio, em 26% após uma refeição de baixo teor calórico e alto teor proteico (9g de gordura, 260 kcal) e em 39% após uma refeição de baixo teor calórico e baixo teor de gordura (3,6 g de gordura, 249 kcal). Portanto, o telaprevir deve ser tomado com alimentos.

- **Distribuição**

Aproximadamente 59% a 76% do telaprevir estão ligados às proteínas plasmáticas. O telaprevir liga-se principalmente à alfa-1 glicoproteína ácida e à albumina.

Após a administração oral, o volume de distribuição aparente típico (V_d) foi estimado em 252 L, com variabilidade interindividual de 72,2%.

- **Metabolismo**

O telaprevir é extensivamente metabolizado no fígado, envolvendo hidrólise, oxidação e redução. Múltiplos metabólitos foram detectados nas fezes, plasma e urina. Depois da administração oral repetida, o R-diastereômero do telaprevir (30 vezes menos ativo), ácido pirazinoico, e um metabólito do telaprevir que sofreu redução na ligação α -cetoamida do telaprevir (não ativo) foram considerados os metabólitos predominantes do telaprevir.

Estudos *in vitro* usando isoformas do citocromo P450 (CYP) humano recombinante indicaram que a CYP3A4 era a principal isoforma do CYP responsável pelo metabolismo do telaprevir mediado pelo CYP. Estudos *in vivo* usando aldo cetoreduases recombinantes indicam que essas e potencialmente outras redutases também são responsáveis pela redução do telaprevir. Outras enzimas proteolíticas podem estar envolvidas na hidrólise do telaprevir. Estudos usando supersomas do CYP humano recombinante mostraram que o telaprevir era um inibidor da CYP3A4 e foi observada inibição da CYP3A4 pelo

telaprevir, dependente do tempo e da concentração, em microssomas hepáticos humanos. Não foi observada inibição relevante *in vitro* das isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 pelo telaprevir. Não foi observada indução relevante *in vitro* das isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C e CYP3A pelo telaprevir. Baseado nos resultados de estudos clínicos de interações medicamentosas, não se pode excluir indução por enzimas metabólicas.

Estudos *in vitro* demonstraram que telaprevir não é um inibidor de UGT1A9 ou UGT2B7. Estudos *in vitro* com UGT1A3 recombinante sugerem que telaprevir pode inibir esta enzima. A relevância clínica é incerta uma vez que a administração de telaprevir com uma dose única de buprenorfina, um substrato parcial da UGT1A3, não resultou em aumentos nas exposições à buprenorfina para pacientes adultos saudáveis. Não foi observada inibição relevante *in vitro* de álcool desidrogenase pelo telaprevir.

Transpostadores

Estudos *in vitro* demonstraram que telaprevir é um inibidor de polipeptídeos transportados de ânions orgânicos (OATP) OATP1B1 e OATP2B1.

Não foi observada inibição relevante *in vitro* do transportador de cátion orgânico (OCT) OCT2, ou transportador de ânion orgânico (OAT) OAT1 pelo telaprevir.

- **Eliminação**

Após a administração de uma dose oral única de 750 mg de ¹⁴C-telaprevir em pacientes saudáveis, 90% da radioatividade foi recuperada nas fezes, urina e ar aspirado dentro de 96 horas após a administração. A mediana da recuperação da dose radioativa administrada foi aproximadamente 82% nas fezes, 9% no ar exalado e 1% na urina. A contribuição do ¹⁴C-telaprevir inalterado e VRT-127394 para a radioatividade total recuperada nas fezes foi 31,8% e 18,7% respectivamente.

Após a administração oral, a depuração total aparente (Cl/F) foi estimada em 32,4L, com variabilidade interindividual de 27,2%. A meia-vida de eliminação média após uma dose oral única de 750 mg de telaprevir variou de 4,0 a 4,7 horas. No estado de equilíbrio, a meia-vida efetiva é cerca de 9-11 horas.

- **Linearidade/não linearidade**

Em um estudo de doses múltiplas, o aumento na dose de 750 mg a cada 8 horas para 1.875 mg a cada 8 horas resultou em aumento menos que proporcional (isto é, cerca de 40%) da exposição do telaprevir.

Populações especiais

- **População pediátrica**

Atualmente não há dados disponíveis na população pediátrica.

- **Insuficiência renal**

A farmacocinética do telaprevir foi avaliada após a administração de uma dose única de 750 mg a pacientes negativos para HCV com disfunção hepática grave ($CrCl < 30$ mL/min). A C_{max} e a ASC médias do telaprevir foram 10% e 21% maiores, respectivamente, em comparação aos pacientes saudáveis.

- **Insuficiência hepática**

O telaprevir é metabolizado principalmente no fígado. A exposição ao telaprevir no estado de equilíbrio foi 15% menor em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A, escore 5-6) em comparação aos pacientes saudáveis. A exposição ao telaprevir no estado de equilíbrio foi 46% menor em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B, escore 7-9) em comparação com pacientes saudáveis. Não é conhecido efeito na concentração de telaprevir não ligado a proteínas.

- **Sexo**

O efeito do sexo do paciente na farmacocinética do telaprevir foi avaliado usando a farmacocinética da população de dados de estudos fase 2 e 3 de **INCIVO™**. Nenhum efeito relevante relacionado ao sexo foi identificado.

- **Raça**

A análise da farmacocinética da população de **INCIVO™** e pacientes infectados pelo HCV indicou que a exposição ao telaprevir foi similar em negros/afro-americanos e caucasianos.

- **Idosos**

Os dados farmacocinéticos do uso de **INCIVO™** são limitados em pacientes com HVC e idade ≥ 65 anos e não há dados em pacientes com idade > 70 anos.

Dados pré-clínicos de segurança

- **Toxicologia animal e/ou farmacologia**

Em ratos e cães, o telaprevir foi associado à redução reversível dos parâmetros dos glóbulos vermelhos acompanhada por resposta regenerativa. Tanto em ratos como cães, as elevações de AST/ALT foram observadas na maioria dos estudos, nos quais o aumento de ALT em ratos não foi normalizado após recuperação. Achados histopatológicos no fígado foram similares tanto nos estudos de ratos como de cães, dentre os quais nem todos foram totalmente normalizados após recuperação. Em ratos, o telaprevir causou alterações degenerativas nos testículos, as quais foram reversíveis e não afetaram a fertilidade.

- **Carcinogenese e mutagênese**

O telaprevir não foi testado quanto ao seu potencial carcinogênico. Nem o telaprevir nem seu metabólito principal causaram dano ao DNA quando testados ensaios padrão de mutagênese na presença e ausência de ativação metabólica.

- **Prejuízo da fertilidade**

O telaprevir não teve efeitos sobre a fertilidade ou fecundidade quando avaliado em ratos.

- **Desenvolvimento embrio-fetal**

O telaprevir atravessa facilmente a placenta tanto em ratos como em camundongos gestantes: exposição materna de 19-50%. O telaprevir não teve nenhum potencial teratogênico em ratos e camundongos. Foi observado um aumento nas concepções não-viáveis em estudos com ratos avaliando a fertilidade e o desenvolvimento embrionário precoce. Administração aos animais não resultou em nenhuma margem de exposição quando comparado à exposição em humanos.

- **Excreção no leite**

Quando administrado a ratas em lactação, os níveis de telaprevir e seu principal metabólito foram maiores no leite em comparação ao plasma. A prole de ratas exposta ao telaprevir no útero mostrou peso corporal normal ao nascimento. No entanto, quando alimentados do leite de fêmeas tratadas com telaprevir, o ganho de peso dos filhotes foi menor que o normal (provavelmente devido a aversão ao sabor). Após o desmame, o ganho de peso dos filhotes voltou ao normal.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da fórmula do produto.

A coadministração é contraindicada com:

- substâncias ativas que são altamente dependentes da CYP3A para a depuração e para as quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas com eventos sérios e/ou com ameaça à vida. Estas substâncias ativas incluem alfuzosina, amiodarona, bepridil, quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, derivados do ergot (di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, sildenafil ou tadalafila (apenas quando usada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar) e midazolam ou triazolam administrados por via oral.
- antiarrítmicos Classe Ia ou III, com exceção da lidocaína intravenosa.
- substâncias ativas que induzem fortemente a CYP3A, por exemplo rifampicina, erva de São João (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoína e fenobarbital e, portanto, podem levar a menor exposição e perda de eficácia de **INCIVO™**.

Uma vez que **INCIVO™** deve ser usado em combinação com alfapecinterferona e ribavirina consulte a lista de contraindicações destes medicamentos em suas respectivas bulas.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Erupção cutânea grave

Ocorrências de reações cutâneas graves, com potencial ameaça à vida e fatais, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas no tratamento combinado com **INCIVO™**.

Em estudos clínicos fase 2 e 3, controlados com placebo, erupção cutânea grave (primariamente eczematosa, pruriginosa e envolvendo mais de 50% da área da superfície corporal) foi relatada em 4,8% dos pacientes que receberam tratamento combinado com **INCIVO™** em comparação com 0,4% recebendo alfapecinterferona e ribavirina.

5,8% dos pacientes descontinuaram o tratamento com **INCIVO™** (somente o TR) devido aos eventos de erupção cutânea e 2,6% dos pacientes descontinuaram o tratamento combinado com **INCIVO™** (TR/PR) devido a eventos de erupção cutânea em comparação com nenhuma descontinuação em pacientes recebendo alfapecinterferona e ribavirina.

Em estudos fase 2 e 3 controlados com placebo, 0,4% dos pacientes tinham suspeita de **DRESS** (erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos). Na experiência clínica de **INCIVO™**, menos de 0,1% dos pacientes apresentaram **síndrome de Stevens-Johnson**. Todas estas reações resolveram-se com a interrupção do tratamento.

DRESS se apresenta como uma erupção cutânea com eosinofilia associada com uma ou mais das seguintes características: febre, linfadenopatia, edema facial e envolvimento dos órgãos internos (hepático, renal, pulmonar). Pode aparecer em qualquer momento após o início do tratamento, apesar de a maioria dos casos aparecer entre seis e dez semanas após o início do tratamento com **INCIVO™**.

Os prescritores devem garantir que os pacientes sejam completamente informados sobre o risco de erupções cutâneas graves, e, para se consultarem com seu prescritor imediatamente, caso desenvolvam uma nova erupção cutânea ou piora de uma erupção cutânea existente.

A progressão da erupção cutânea em todos os graus deve ser monitorada até que seja resolvida, o que pode levar várias semanas.

Outras drogas associadas com reações cutâneas graves devem ser usadas com cautela durante a administração da terapia combinada de **INCIVO™** para evitar potencial confusão sobre qual medicamento pode estar contribuindo para uma reação cutânea grave.

Para informação adicional sobre a erupção cutânea leve a moderada veja “Reações adversas”.

As recomendações para monitoramento de reações cutâneas, e para descontinuação de **INCIVO™**, ribavirina e alfapecinterferona estão sumarizadas na tabela abaixo:

Extensão e características de reações cutâneas	Recomendações para monitoramento de reações cutâneas e descontinuação de INCIVO™ , ribavirina e alfapeginterferona para erupção cutânea grave
Erupção cutânea leve: erupção cutânea localizada e/ou erupção cutânea com distribuição limitada (até alguns locais isolados no corpo)	Monitorar a progressão ou sintomas sistêmicos até que a erupção cutânea seja resolvida.
Erupção cutânea moderada: erupção cutânea ≤ 50 % da superfície da área corpórea	<p>Monitorar a progressão ou sintomas sistêmicos até que a erupção cutânea seja resolvida. Considerar consulta com dermatologista.</p> <p>Se a erupção cutânea for moderada e progressiva, deve ser considerada descontinuação permanente de INCIVO™. Se a erupção cutânea não melhorar em até 7 dias da descontinuação do INCIVO™, a ribavirina deve ser interrompida. A ribavirina pode ser interrompida antes se a erupção cutânea piorar, apesar da descontinuação de telaprevir. A alfapeginterferona deve ser continuada, a não ser que a interrupção seja clinicamente indicada.</p>
Erupção cutânea grave: extensão da erupção cutânea > 50 % da superfície da área corpórea ou associada com sintomas sistêmicos significantes, ulceração da membrana mucosa, lesões-alvo, descolamento da epiderme.	<p>Descontinuar INCIVO™ imediatamente, de modo permanente. É recomendada consulta com um dermatologista.</p> <p>Monitorar a progressão ou sintomas sistêmicos até que a erupção cutânea seja resolvida.</p> <p>A alfapeginterferona e a ribavirina devem ser continuadas. Se não for observada melhora em até 7 dias da descontinuação do INCIVO™, deve ser considerada interrupção ou descontinuação sequencial ou simultânea da ribavirina e/ou alfapeginterferona. Pode ser necessária descontinuação ou interrupção da alfapeginterferona e ribavirina antes, se clinicamente indicada.</p>
Suspeita ou diagnóstico de erupção bolhosa generalizada, DRESS, síndrome de Stevens-	Descontinuação permanente e imediata de INCIVO™ , alfapeginterferona e ribavirina.

Johnson/necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática aguda generalizada, eritema multiforme.	Consultar um dermatologista.
---	------------------------------

INCIVO™ não deve ser reiniciado uma vez descontinuado. Consulte também a bula da alfapecinterferona e da ribavirina para informações sobre as reações cutâneas associadas a estes produtos.

Anemia

Em estudos clínicos fase 2 e 3 controlados com placebo, a incidência global e a gravidade da anemia aumentaram com o tratamento combinado com **INCIVO™** em comparação à alfapecinterferona a ribavirina isoladas. Níveis de hemoglobina < 10g/dL foram observados em 34% dos pacientes que receberam tratamento combinado com **INCIVO™** e em 14% dos pacientes que receberam alfapecinterferona e ribavirina. Níveis de hemoglobina < 8,5 g/dL foram observados em 8% dos pacientes recebendo tratamento combinado com **INCIVO™** em comparação com 2% dos pacientes recebendo alfapecinterferona e ribavirina. Uma redução dos níveis de hemoglobina ocorre durante as primeiras 4 semanas de tratamento, com os menores valores alcançados ao final da administração de **INCIVO™**. Os níveis de hemoglobina melhoram gradualmente após o término da administração de **INCIVO™**.

A hemoglobina deve ser monitorada em intervalos regulares antes e durante o tratamento combinado com **INCIVO™**.

Para a conduta na presença de anemia, veja as orientações para redução da dose na bula da ribavirina. Se a ribavirina for descontinuada de forma permanente para o controle da anemia, **INCIVO™** também deve ser descontinuado permanentemente. Se **INCIVO™** for descontinuado devido à anemia, os pacientes devem continuar o tratamento com alfapecinterferona e ribavirina. A ribavirina deve ser reiniciada de acordo com as orientações para modificação da dose descritas em sua bula. A dose de **INCIVO™** não deve ser reduzida e, se a administração for descontinuada, o tratamento deve ser reiniciado.

Gravidez, contracepção e amamentação

Não há dados do uso de **INCIVO™** em mulheres grávidas. Estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva humana. O **INCIVO™** não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam contracepção.

Como **INCIVO™** deve ser administrado em combinação com a alfapecinterferona e a ribavirina, as contraindicações e advertências aplicáveis a estes medicamentos são aplicáveis à terapia combinada.

Efeitos teratogênicos ou embriocidas significantes foram demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina. Portanto, deve-se observar cuidado extremo para a prevenção da gravidez em pacientes do sexo feminino e em parceiras de pacientes do sexo masculino.

Devido ao tratamento combinado com alfapecinterferona e ribavirina, mulheres em idade fértil e seus parceiros assim como pacientes do sexo masculino e suas parceiras devem usar dois métodos contraceptivos durante o tratamento com **INCIVO™**. Após ter completado o tratamento com **INCIVO™**, a terapia contraceptiva deve seguir conforme recomendado na bula da ribavirina, e conforme descrito abaixo.

Contraceptivos hormonais devem ser continuados mas podem não ser confiáveis durante a administração de **INCIVO™** e por até dois meses seguintes à cessação de **INCIVO™**. Durante este período, as mulheres em idade fértil devem usar dois métodos contraceptivos não hormonais efetivos. Dois meses após completar o tratamento com **INCIVO™**, contraceptivos hormonais passam a ser novamente apropriados como um dos dois métodos contraceptivos efetivos requeridos.

Consulte a bula da ribavirina e da alfapecinterferona para informações adicionais.

Amamentação

O telaprevir e o seu principal metabólito são excretados no leite de ratas. Não se sabe se o telaprevir é excretado no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas em lactentes, em virtude do tratamento combinado de **INCIVO™** com alfapecinterferona e ribavirina, a amamentação deve ser descontinuada antes do início do tratamento (consulte também a bula da ribavirina).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

INCIVO™ não reduz o risco de transmissão de HCV por contato sexual ou contaminação sanguínea. O paciente deve continuar a usar precauções apropriadas (preservativo ou outro método de barreira) para diminuir a chance de contato sexual com quaisquer outros fluidos corpóreos como sêmem, secreções vaginais ou sanguíneas.

Cardiovascular

Os resultados de um estudo conduzido em voluntários sadios demonstrou um efeito modesto do telaprevir sobre o intervalo QTcF, na dose de 1.875 mg a cada 8 horas, com aumento máximo médio de 8,0 ms (IC 90%: 5.1-10,9) ajustado para o placebo. A exposição a esta dose foi comparável à exposição em pacientes infectados por HCV recebendo uma dose de 750 mg de **INCIVO™** a cada 8 horas mais alfapecinterferona e ribavirina. A potencial significância clínica destes achados é incerta.

INCIVO™ deve ser usado com cautela com antiarrítmicos Classe Ic propafenona e flecainida, incluindo monitoramento clínico e por ECG apropriados.

Recomenda-se cautela ao prescrever **INCIVO™** concomitantemente com medicamentos que sabidamente induzem prolongamento QT e que são substratos da CYP3A, tais como eritromicina, claritromicina, telitromicina, posaconazol, voriconazol, cetoconazol, tacrolimo, salmeterol. A coadministração de **INCIVO™** e domperidona deve ser evitada. **INCIVO™** pode aumentar as concentrações do medicamento coadministrado e isto pode resultar em risco aumentado de suas reações adversas cardíacas associadas. Se a coadministração de tal medicamento com **INCIVO™** for considerada estritamente necessária, recomenda-se o acompanhamento clínico incluindo o monitoramento por ECG. Veja também em “Contraindicações” a lista de medicamentos que são contraindicados com **INCIVO™**.

O uso de **INCIVO™** deve ser evitado em pacientes com prolongamento QT congênito ou história familiar de prolongamento QT congênito ou morte súbita. Se o tratamento com **INCIVO™** em tais pacientes for julgado estritamente necessário, eles devem ser acompanhados de perto, incluindo avaliações do ECG.

Use **INCIVO™** com cautela em pacientes com:

- história de prolongamento QT adquirido;
- bradicardia clinicamente relevante (frequência cardíaca persistente < 50 bpm);
- história de insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida;
- necessidade de medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT, mas cujo metabolismo não é majoritariamente dependente de CYP3A4 (por exemplo, metadona).

Tais pacientes devem ser cautelosamente monitorados, incluindo avaliações por ECG. Distúrbios eletrolíticos (por exemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia) devem ser monitorados e corrigidos, se necessário, antes do início e durante o tratamento com **INCIVO™**.

Exames de laboratório

Os níveis de HCV RNA devem ser monitorados na 4ª e na 12ª semanas e conforme indicado clinicamente.

Os exames laboratoriais a seguir devem ser conduzidos em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento combinado com **INCIVO™**: hemograma com contagem diferencial de glóbulos brancos, eletrólitos, creatinina sérica, testes de função hepática, TSH, ácido úrico.

Os valores basais recomendados para o início do tratamento combinado com **INCIVO™** são:

- hemoglobina: ≥ 12 g/dL (mulheres); ≥ 13 g/dL (homens)
- contagem de plaquetas: $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- contagem absoluta de neutrófilos: $\geq 1500/\text{mm}^3$
- função tireoideana adequadamente controlada (TSH)
- depuração de creatinina calculada ≥ 50 mL/min

- potássio $\geq 3,5$ mmol/L

Avaliações da hemoglobina, incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos, são recomendadas na 2^a, 4^a, 8^a e 12^a semanas e, depois disso, conforme apropriado clinicamente.

Avaliações químicas (eletrólitos, creatinina sérica, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, TSH) são recomendadas com frequência similar a das avaliações hematológicas ou conforme indicado clinicamente.

Veja a bula da alfapecinterferona e da ribavirina, incluindo as exigências para o teste de gravidez.

Uso de **INCIVO™** em combinação com alfapecinterferona 2b

Os estudos fase 3 foram todos conduzidos com alfapecinterferona 2a em combinação com **INCIVO™** e ribavirina. Não há dados usando **INCIVO™** em combinação com alfapecinterferona 2b em pacientes previamente tratados e há dados limitados em pacientes virgens de tratamento. Os pacientes virgens de tratamento tratados com alfapecinterferona 2a/ribavirina (n=80) ou alfapecinterferona 2b/ribavirina (n=81) em combinação com **INCIVO™**, em um estudo aberto, tiveram taxas de RVS similares. No entanto, os pacientes tratados com alfapecinterferona 2b experimentaram escape viral com maior frequência, e tiveram menor propabilidade de atingir o critério para duração total reduzida de tratamento.

Geral

INCIVO™ não pode ser administrado como monoterapia e deve ser prescrito apenas em combinação com alfapecinterferona e ribavirina. As bulas destes medicamentos devem ser consultadas antes do início do tratamento com **INCIVO™**.

Não há dados clínicos sobre o retratamento de pacientes que falharam ao tratamento com um inibidor de protease NS3-4A do HCV.

Resposta virológica insuficiente

O tratamento deve ser descontinuado em pacientes com resposta virológica inadequada.

Uso de **INCIVO™ no tratamento de outros genótipos de HCV**

Não há dados clínicos suficientes para suportar o tratamento de pacientes com genótipos de HCV diferentes do genótipo 1. Portanto, o uso de **INCIVO™** em pacientes não portadores do genótipo 1 de HCV não é recomendado.

Insuficiência renal

A segurança e eficácia não foram estabelecidas para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (CrCl < 50 mL/min) ou em pacientes em hemodiálise. Consulte também a bula da ribavirina para pacientes com CrCl < 50 mL/min.

Insuficiência hepática

INCIVO™ não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C, escore ≥ 10) ou doença hepática descompensada e não é recomendado para estas populações.

INCIVO™ não foi estudado em pacientes infectados por HCV com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B, escore 7-9). Em pacientes HCV negativos com insuficiência hepática moderada, foi observada redução na exposição ao telaprevir. A dose apropriada de **INCIVO™** em pacientes infectados com hepatite C com insuficiência hepática moderada não foi determinada. Portanto, **INCIVO™** não é recomendado para estes pacientes.

Consulte as bulas da alfapeginterferona e da ribavirina que devem ser coadministradas com **INCIVO™**.

Pacientes receptores de transplante de órgãos

Não há dados clínicos disponíveis sobre o tratamento de pacientes antes, durante ou após o transplante de fígado ou outro transplante com **INCIVO™** em combinação com alfapeginterferona e ribavirina.

Infecção concomitante por HCV/HIV

Há dados clínicos limitados de um estudo em andamento avaliando a combinação de **INCIVO™** com peginterferona e ribavirina no tratamento de pacientes com HCV virgens de tratamento que não estejam em terapia antirretroviral de HIV ou que estejam sendo tratados com efavirenz ou atazanavir/ritonavir em combinação com fumarato de tenofovir desoproxila e entricitabina ou lamivudina.

Infecção concomitante por HCV/HBV (vírus da hepatite B)

Não há dados sobre o uso de **INCIVO™** em pacientes com coinfeção por HCV/HBV.

População pediátrica

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

Doenças da tireoide

Aumento do hormônio estimulante da tireoide (TSH) pode ocorrer durante a terapia combinada de **INCIVO™**, o que pode indicar início de hipotireoidismo ou piora ou recorrência de hipotireoidismo pré-existente ou prévio. Os níveis de TSH devem ser determinados antes e durante o curso da terapia combinada de **INCIVO™** e o paciente deve receber o tratamento clinicamente apropriado, incluindo potencial ajuste da terapia de reposição dos hormônios da tireoide em pacientes com hipotireoidismo pré-existente.

Informação importante sobre alguns dos excipientes de INCIVO™

Este medicamento contém 2,3 mg de sódio por comprimido, o que deve ser levado em consideração em pacientes em dieta controlada de sódio.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

INCIVO™ não tem influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Não foram conduzidos estudos sobre o efeito de **INCIVO™** na capacidade de dirigir e operar máquinas. Foram reportadas síncope e retinopatia em alguns pacientes utilizando **INCIVO™** e devem ser considerados ao avaliar a capacidade do paciente de dirigir e operar máquinas. Consulte também a bula da alfapreginterferona para informações adicionais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O telaprevir é metabolizado no fígado pela CYP3A e é um substrato da P-glicoproteína (P-gp). Outras enzimas também estão envolvidas no metabolismo. A coadministração de **INCIVO™** e medicamentos que induzem a CYP3A e/ou a P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas do telaprevir. A coadministração de **INCIVO™** e medicamentos que inibem a CYP3A e/ou a P-gp pode aumentar as concentrações plasmáticas de telaprevir. A administração de **INCIVO™** pode aumentar a exposição sistêmica aos medicamentos que são substratos da CYP3A ou P-gp, o que poderia aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e reações adversas. Não se sabe se o telaprevir é um substrato, indutor, ou inibidor de outras proteínas transportadoras de medicamentos que não a P-gp.

Estudos *in vitro* demonstraram que telaprevir não é um substrato para os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs), OATP1B1 e OATP2B1, mas é um inibidor destes transportadores. Portanto, a administração concomitante de telaprevir e substratos de OATP (por exemplo, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e repaglinida) deve ser feita com cautela.

Estudos *in vitro* de avaliação de potencial de indução *in situ* indicam que telaprevir não é um indutor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, e CYP3A. No entanto, com base nos resultados dos estudos clínicos de interações medicamentosas, a indução de enzimas metabólicas por telaprevir não podem ser excluídas.

Os estudos de interação medicamentosa foram conduzidos apenas em adultos.

Contraindicações de uso concomitante

INCIVO™ não deve ser administrado concomitantemente com substâncias ativas que são altamente dependentes da depuração por CYP3A e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estão associadas com eventos graves e/ou com ameaça à vida, tais como arritmia cardíaca (por exemplo: amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, pimizida, quinidina, terfenadina) ou vasoespasmio periférico ou isquemia (di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) ou miopatia, incluindo rabdomiólise (por exemplo: lovastatina, sinvastatina, atorvastatina), ou sedação prolongada ou

aumentada ou depressão respiratória (por exemplo: midazolam ou triazolam administrados por via oral) ou hipotensão ou arritmia cardíaca (por exemplo: alfuzosina, sildenafil e tadalafila para hipertensão arterial pulmonar).

INCIVO™ não deve ser coadministrado com antiarrítmicos Classe Ia ou III, com a exceção de lidocaína intravenosa.

INCIVO™ deve ser usado com cautela com antiarrítmicos Classe Ic propafenona e flecainida, incluindo monitoramento clínico e por ECG apropriados.

- **Rifampicina**

A rifampicina reduz a ASC plasmática do telaprevir em aproximadamente 92%. Portanto, **INCIVO™** não deve ser coadministrado com a rifampicina.

- **Erva de São João (*Hypericum perforatum*)**

As concentrações plasmáticas de telaprevir podem ser reduzidas pelo uso concomitante de preparações da erva de São João (*Hypericum perforatum*). Portanto, fitoterápicos contendo erva de São João não devem ser combinados com **INCIVO™**.

- **Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital**

A coadministração com indutores pode levar à baixa exposição de telaprevir com risco de eficácia reduzida. Inibidores potentes de CYP3A, como a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, são contraindicados.

- **Indutores leves e moderados de CYP3A**

Os indutores leves e moderados de CYP3A devem ser evitados, particularmente em pacientes que foram não respondedores previamente (respondedores nulos ou respondedores parciais para alfapeginterferona/ribavirina), a menos que sejam dadas recomendações específicas de dosagem.

Outras combinações

A Tabela 9 fornece recomendações de posologia como resultado das interações medicamentosas com **INCIVO™**. Estas recomendações são baseadas em estudos de interação (indicados com *) ou interações previstas devido à magnitude de interação e potencial para reações adversas sérias ou perda da eficácia.

A direção da seta (↑= aumento, ↓= diminuição, ↔=sem alteração) para cada parâmetro farmacocinético é baseada em um intervalo de confiança de 90% da média geométrica dentro (↔), abaixo (↓) ou acima (↑) do intervalo de 80-125%.

Tabela 9: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeito sobre a concentração de telaprevir ou do medicamento concomitante e possível mecanismo	Comentário clínico
ANALGÉSICOS		
alfentanila fentanila	↑ alfentanila ↑ fentanila	O monitoramento clínico cuidadoso dos efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória) é recomendado quando telaprevir é coadministrado com alfentanila ou fentanila, incluindo as preparações transdérmicas ou transmucosais de liberação prolongada de fentanila.
ANTIARRÍTMICOS		
lidocaína (intravenosa)	↑ lidocaína inibição de CYP3A	Justifica-se cautela e o monitoramento clínico é recomendado quando lidocaína intravenosa for administrada para o tratamento de arritmia ventricular aguda.
digoxina*	↑ digoxina ASC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) efeito no transporte da P-gp no intestino	A menor dose de digoxina deve ser prescrita inicialmente. As concentrações séricas da digoxina devem ser monitoradas e usadas para a titulação da dose de digoxina para obter o efeito clínico desejado.
ANTIBACTERIANOS		
claritromicina eritromicina telitromicina troleandomicina	↑ telaprevir ↑ antibacterianos inibição de CYP3A	Justifica-se cautela e o monitoramento clínico é recomendado quando coadministrados com telaprevir. Prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes foram relatados com claritromicina e eritromicina. Prolongamento do intervalo QT foi relatado com telitromicina.
ANTICOAGULANTE		
varfarina	↑ ou ↓ varfarina modulação das enzimas metabólicas	Recomenda-se que a razão normalizada internacional (INR) seja monitorada quando a varfarina for coadministrada com o telaprevir.
dabigatrana	↑ dabigatrana ↔ telaprevir efeito no transporte da P-gp no intestino	Justifica-se cautela e o monitoramento clínico e laboratorial é recomendado.
ANTICONSULSIVANTES		
carbamazepina fenobarbital fenitoína	↓ telaprevir ↑ carbamazepina ↑ ou ↓ fenitoína ↑ ou ↓ fenobarbital indução de CYP3A por anticonvulsivantes, e inibição de CYP3A por telaprevir	A coadministração com estes agentes é contraindicada.
ANTIDEPRESSIVOS		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram ASC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mecanismo desconhecido	Relevância clínica desconhecida. Pode ser necessário aumentar as doses quando ele é combinado com o telaprevir.
trazodona	↑ trazodona inibição da CYP3A	O uso concomitante pode levar a eventos adversos tais como náusea, tontura, hipotensão e síncope. Se a trazodona for usada com o telaprevir, recomenda-se cautela e uma dose menor de trazodona deve ser considerada.

ANTIEMÉTICOS		
domperidona	↑ domperidona inibição da CYP3A	A coadministração da domperidona com telaprevir deve ser evitada.
ANTIFUNGICOS		
cetoconazol* itraconazol posaconazol voriconazol	<p>↑ cetoconazol (200 mg) ASC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ cetoconazol (400 mg) ASC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (com cetoconazol 400 mg) ASC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ ou ↓ voriconazol</p> <p>inibição da CYP3A. devido às múltiplas enzimas envolvidas com o metabolismo do voriconazol, é difícil prever a interação com telaprevir.</p>	<p>Quando a coadministração for necessária, doses altas de itraconazol (>200 mg/dia) ou cetoconazol (>200 mg/dia) não são recomendadas. Justifica-se cautela e o monitoramento clínico é recomendado para itraconazol, posaconazol e voriconazol.</p> <p>Prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes foram relatados com voriconazol e posaconazol. Prolongamento do intervalo QT foi relatado com cetoconazol.</p> <p>O voriconazol não deve ser administrado a pacientes recebendo telaprevir exceto se a avaliação da relação risco/benefício justificar o uso.</p>
ANTIGOTOSOS		
colchicina	↑ colchicina inibição da CYP3A.	<p>Pacientes com insuficiência renal ou hepática não devem utilizar colchicina com telaprevir, devido ao risco de toxicidade com colchicina.</p> <p>Em pacientes com funções renal e hepática normais, é recomendada uma interrupção do tratamento com colchicina, ou apenas um curso de tratamento limitado de colchicina em que uma dose reduzida de colchicina deve ser utilizada.</p>
ANTIMICOBACTERIANOS		
rifabutina	↓ telaprevir ↑ rifabutina indução de CYP3A por rifabutina, inibição de CYP3A por telaprevir	O telaprevir pode ser menos eficaz em função da diminuição da concentração. O uso concomitante de rifabutina e telaprevir não é recomendado.
rifampicina*	↓ telaprevir ASC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicina indução de CYP3A por rifampicina, inibição de CYP3A por telaprevir	A coadministração de rifampicina com telaprevir é contraindicada.
BENZODIAZEPÍNICOS		
alprazolam*	↑ alprazolam ASC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Relevância clínica desconhecida.
midazolam administrado por via parenteral*	↑ midazolam (intravenoso) ASC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	A coadministração deve ser realizada em ambiente que permita monitoramento clínico e controle médico apropriado no caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada.
midazolam oral*	↑ midazolam (oral)	A redução da dose de midazolam com

triazolam oral	ASC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25) ↑triazolam inibição de CYP3A	administração parenteral deve ser considerada, especialmente se for administrada mais de uma dose única de midazolam. A coadministração de midazolam ou triazolam oral com telaprevir é contraindicada.
zolpidem (sedativo não benzodiazepínico)*	↓zolpidem ASC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mecanismo desconhecido	Relevância clínica desconhecida. Aumento da dose de zolpidem deve ser requerido para manter a eficácia.
BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO		
amlodipina*	↑amlodipina ASC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) inibição de CYP3A	Cautela deve ser exercida e a redução da dose de amlodipina deve ser considerada. Monitoramento clínico é recomendado.
diltiazem felodipina nicardipina nifedipina nisoldipina verapamil	↑bloqueadores de canais de cálcio inibição da CYP3A e/ou efeito no transporte da P-gp no intestino	Justifica-se cautela e o monitoramento clínico dos pacientes é recomendado.
CORTICOSTEROIDES		
Sistêmicos dexametasona	↓telaprevir indução de CYP3A	O uso concomitante pode resultar em perda do efeito terapêutico do telaprevir. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela ou alternativas devem ser consideradas.
Inalatórios/nasais fluticasona budesonida	↑fluticasona ↑budesonida inibição de CYP3A	A coadministração de fluticasona ou budesonida e telaprevir não é recomendada exceto se o potencial benefício superar o risco dos efeitos colaterais do corticosteroide.
ANTAGONISTA DE RECEPTOR ENDOTELIAL		
bosentana	↑bosentana ↓telaprevir indução de CYP3A por bosentana, inibição de CYP3A por telaprevir	Justifica-se cautela e monitoramento clínico é recomendado.
AGENTES ANTIVIRAIS-HIV: INIBIDORES DE PROTEASE DO HIV (IPs)		
atazanavir/ritonavir*	↓telaprevir ASC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑atazanavir ASC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) inibição de CYP3A por telaprevir	É recomendado monitoramento clínico e laboratorial para hiperbilirrubinemia.
darunavir/ritonavir*	↓telaprevir ASC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓darunavir ASC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mecanismo desconhecido	Não se recomenda a coadministração de darunavir/ritonavir e telaprevir.
fosamprenavir/ritonavir*	↓telaprevir ASC 0,68 (0,63-0,72)	Não se recomenda a coadministração de fosamprenavir / ritonavir e telaprevir.

	<p>C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓amprenavir ASC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) mecanismo desconhecido</p>	
lopinavir/ritonavir*	<p>↓telaprevir ASC 0,46 (0,41-0,52) C_{max} 0,47 (0,41-0,52) C_{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔lopinavir ASC 1,06 (0,96-1,17) C_{max} 0,96 (0,87-1,05) C_{min} 1,14 (0,96-1,36) mecanismo desconhecido</p>	Não se recomenda a coadministração de lopinavir / ritonavir e telaprevir.
AGENTES ANTIVIRAIS-HIV: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA		
efavirenz*	<p>↓telaprevir 1.125 mg, a cada 8 horas (relativo a 750 mg a cada 8 horas) ASC 0,82 (0,73-0,92) C_{max} 0,86 (0,76-0,97) C_{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓efavirenz (+TVR 1.125 mg a cada 8 horas) ASC 0,82 (0,74-0,90) C_{max} 0,76 (0,68-0,85) C_{min} 0,90 (0,81-1,01) indução de CYP3A por efavirenz</p>	Se coadministrado, telaprevir 1.125 mg a cada 8 horas deve ser usado.
etravirina	<p>↓telaprevir 750 mg, a cada 8 horas ASC 0,84 (0,71-0,98) C_{max} 0,90 (0,79-1,02) C_{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔etravirina (+TVR 750 mg a cada 8 horas) ASC 0,94 (0,85-1,04) C_{max} 0,93 (0,84-1,03) C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p>	Em um estudo de interação medicamentosa em voluntários sadios em que telaprevir foi coadministrado com etravirina, o estado de equilíbrio da exposição ao telaprevir diminuiu em 16%; esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Não foi observado efeito clinicamente relevante na exposição à etravirina. Se coadministrado, não é necessário ajuste de dose para ambos.
rilpivirina	<p>↓telaprevir 750 mg, a cada 8 horas ASC 0,95 (0,76-1,18) C_{max} 0,97 (0,79-1,21) C_{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑rilpivirina (+TVR 750 mg a cada 8 horas) ASC 1,78 (1,44-2,20) C_{max} 1,49 (1,20-1,84) C_{min} 1,93 (1,55-2,41)</p>	Em um estudo de interação medicamentosa em voluntários sadios em que telaprevir foi coadministrado com rilpivirina, o estado de equilíbrio da exposição ao telaprevir diminuiu em 5% e o estado de equilíbrio da exposição à rilpivirina aumentou em 1,78 vezes. Estas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes. Se coadministrado, não é necessário ajuste de dose para ambos.
fumarato de tenofovir disoproxila *	<p>↔telaprevir ASC 1,00 (0,94-1,07) C_{max} 1,01 (0,96-1,05) C_{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑tenofovir ASC 1,30 (1,22-1,39) C_{max} 1,30 (1,16-1,45) C_{min} 1,41 (1,29-1,54) efeito no transporte da P-gp no intestino</p>	Justifica-se o aumento do monitoramento clínico e laboratorial.

abacavir zidovudina	Não estudado	Um efeito do telaprevir na UDP-glucuroniltransferase não pode ser descartado e pode afetar as concentrações plasmáticas do abacavir e da zidovudina.
INIBIDORES DA INTEGRASE		
raltegravir	↔telaprevir ASC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑raltegravir ASC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Em um estudo de interação medicamentosa em voluntários sadios em que telaprevir foi coadministrado com raltegravir, o estado de equilíbrio da exposição ao raltegravir foi aumentado em 31%, enquanto o estado de equilíbrio da exposição ao telaprevir não foi afetado. Se coadministrado, não é necessário ajuste de dose para ambos.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE		
atorvastatina*	↑atorvastatina ASC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) inibição de CYP3A	Coadministração de atorvastatina e talaprevir é contraindicada.
fluvastatina pravastatina rosuvastatina	↑estatina	Justifica-se cautela e monitoramento clínico é recomendado.
CONTRACEPTIVOS HORMONAIS/ESTROGÊNIOS		
etinilestradiol* noretindrona*	↓etinilestradiol ASC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔noretindrona ASC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mecanismo desconhecido	Métodos adicionais de contracepção não hormonal devem ser usados quando contraceptivos hormonais são coadministrados com telaprevir. Pacientes usando estrogênios como terapia de reposição hormonal devem ser monitoradas clinicamente para sinais de deficiência de estrogênio.
IMUNOSSUPRESSORES		
ciclosporina* tacrolimo* sirolimo	↑ciclosporina ASC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑tacrolimo ASC 70,3 (52,9-93,4)** C _{max} 9,35 (6,73-13,0)** ↑sirolimo ↑telaprevir **calculado com base nos dados obtidos com uma dose reduzida inibição de CYP3A, inibição do transporte de proteínas	Reduções significantes da dose de imunossupressores e aumento do intervalo entre as doses são necessárias. Monitoramento cuidadoso dos níveis sanguíneos de imunossupressor, da função renal e das reações adversas relacionadas ao imunossupressor são recomendados quando coadministrados com telaprevir. O tacrolimo pode prolongar o intervalo QT.
BETA-AGONISTAS INALATÓRIOS		
salmeterol	↑salmeterol inibição da CYP3A	A coadministração de salmeterol e telaprevir não é recomendada. A combinação pode resultar em risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares associados com salmeterol,

		incluindo prolongamento QT, palpitações e taquicardia sinusal.
SECRETAGOGOS DE INSULINA		
repaglinida	↑repaglinida	Justifica-se cautela e monitoramento clínico é recomendado.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
metadona*	↓R-metadona ASC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Não há efeitos nas concentrações de R-metadona não ligada. Deslocamento da metadona das proteínas plasmáticas.	Não é necessário nenhum ajuste da dose de metadona ao iniciar a coadministração de telaprevir. Entretanto, o monitoramento clínico é recomendado, pois a dose de metadona durante o tratamento de manutenção pode necessitar de ajuste em alguns pacientes. Prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes foram relatados com a metadona. O ECG deve ser monitorado na linha de base e regularmente durante o tratamento com telaprevir.
buprenorfina	↔buprenorfina ASC 0,96 (0,84-1,10) C _{max} 0,80 (0,69-0,93) C _{min} 1,06 (0,87-1,30)	A exposição total à buprenorfina não foi alterada quando coadministrada com telaprevir. Não é necessário ajuste de dose de buprenorfina quando iniciada a coadministração com telaprevir.
INIBIDORES DA PDE-5		
sildenafil tadalafila vardenafila	↑inibidores da PDE-5 inibição de CYP3A	Não é recomendada a coadministração de sildenafil ou vardenafila e telaprevir. O tadalafila para o tratamento de disfunção erétil pode ser usado com cautela em uma dose única não excedendo a dose de 10 mg em 72 horas e com monitoramento aumentado para eventos adversos associados à tadalafila. A coadministração de sildenafil ou tadalafila e telaprevir no tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicada.
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS		
esomeprazol*	↔telaprevir ASC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Os inibidores de bomba de prótons podem ser usados sem modificação da dose.

Interação com alimentos

INCIVO™ deve ser tomado com alimentos.

Interação com álcool

A combinação de **INCIVO™** e álcool não foi avaliada. Não é esperado que o **INCIVO™** afete as enzimas envolvidas com o metabolismo do álcool (por exemplo: CYP2E1, álcool desidrogenase ou acetaldeído desidrogenase) ou altere suas propriedades farmacodinâmicas; não se espera que o álcool afete a farmacocinética do telaprevir.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **INCIVO™** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após abertura do frasco, válido por 7 dias.

Os comprimidos revestidos de **INCIVO™** são de coloração marrom a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **INCIVO™** deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no controle da hepatite C crônica.

INCIVO™ deve ser tomado por via oral, na dose de 750 mg (dois comprimidos revestidos de 375 mg) a cada 8 horas, junto com alimento [a dose diária total é 6 comprimidos (2.250 mg)]. Tomar **INCIVO™** sem alimento ou sem levar em consideração o intervalo de dosagem pode resultar em concentrações plasmáticas de telaprevir diminuídas, reduzindo o seu efeito terapêutico. **INCIVO™** deve ser administrado em conjunto com ribavirina e alfapeginterferona 2a ou 2b. Consultar os itens “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS” com relação à seleção de alfapeginterferona 2a e 2b.

Para instruções específicas sobre a posologia da alfapeginterferona e da ribavirina as respectivas bulas destes medicamentos devem ser consultadas.

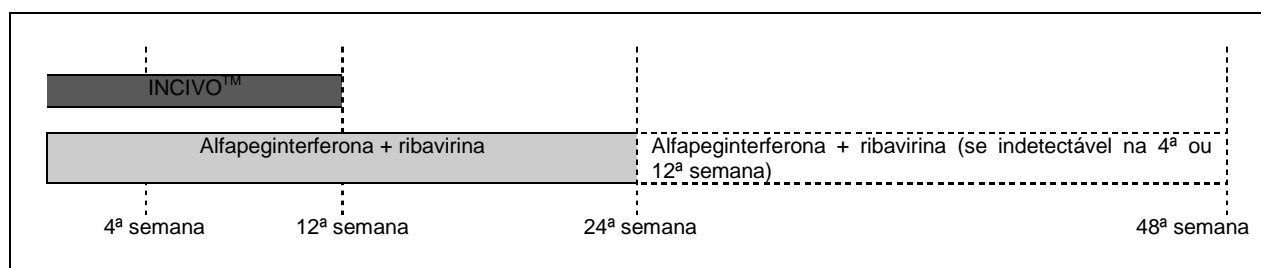
Duração do tratamento – Pacientes adultos virgens de tratamento e pacientes com recidiva prévia

O tratamento com **INCIVO™** deve ser iniciado em combinação com alfapeginterferona e ribavirina e administrado por 12 semanas (veja a Figura 1).

Pacientes com HCV RNA indetectável na 4ª e 12ª semanas recebem alfapeginterferona e ribavirina isoladas por mais 12 semanas, com duração total de 24 semanas de tratamento.

Pacientes com HCV RNA detectável na 4ª ou 12ª semanas recebem alfapeginterferona e ribavirina isoladas por mais 36 semanas, com duração total de 48 semanas de tratamento.

Figura 1: Duração do tratamento para pacientes virgens de tratamento e pacientes com recidiva prévia



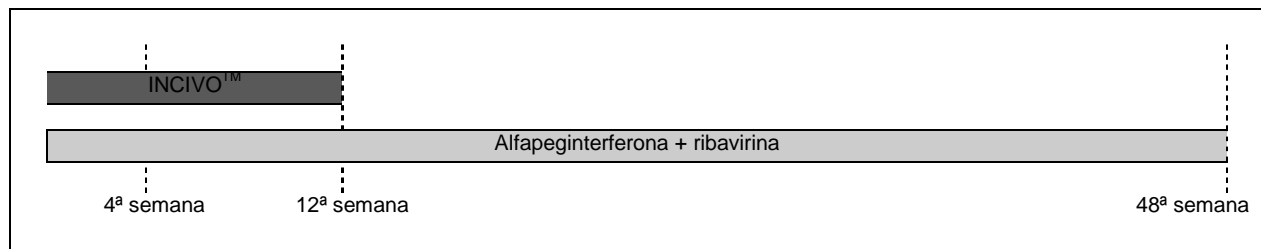
Os níveis de HCV RNA devem ser monitorados na 4^a e 12^a semanas para determinar a duração do tratamento. Nos estudos de Fase 3, um ensaio sensível de PCR em tempo real com um limite de quantificação de 25 UI/mL e um limite de detecção de 10-15 UI/mL foi utilizado para determinar se os níveis de HCV RNA eram indetectáveis. As quantidades de HCV RNA detectáveis abaixo do limite mais baixo do método de quantificação não devem ser usadas como substitutos para “indetectáveis”, para tomar decisões quanto à duração do tratamento, uma vez que isto pode levar a uma duração de tratamento insuficiente e taxas de recidiva mais altas. Veja na Tabela 10 as orientações para a descontinuação do tratamento com **INCIVO™**, alfapeginterferona e ribavirina.

Pacientes virgens de tratamento com cirrose que tenham HCV RNA indetectável na 4^a e 12^a semanas do tratamento combinado de **INCIVO™** podem ser beneficiados com um tratamento adicional de 36 semanas de alfapeginterferona e ribavirina (48 semanas).

Duração do tratamento – Adultos tratados anteriormente com resposta parcial prévia ou resposta nula prévia

O tratamento com **INCIVO™** deve ser iniciado em combinação com alfapeginterferona e ribavirina e administrado por 12 semanas, seguido pelo tratamento com alfapeginterferona e ribavirina isoladas (sem **INCIVO™**) por um total de 48 semanas de tratamento (veja a Figura 2).

Figura 2: Duração do tratamento para pacientes tratados anteriormente com resposta parcial prévia ou resposta nula prévia



Os níveis de HCV RNA devem ser monitorados na 4^a e 12^a semanas para determinar a duração do tratamento. Veja na Tabela 10 as orientações para a descontinuação do tratamento com **INCIVO™**, alfapeginterferona e ribavirina.

Todos os pacientes

Uma vez que é altamente improvável que pacientes com respostas virais inadequadas obtenham resposta viral sustentada (RVS), recomenda-se que os pacientes com HCV RNA > 1000 UI/mL na 4^a semana ou na 12^a semana descontinuem a terapia (veja a Tabela 10).

Tabela 10: Orientações para a descontinuação do tratamento com INCIVO™, alfapecinterferona e ribavirina

Medicamentos	HCV RNA > 1.000 UI/mL na 4ª semana de tratamento ^a	HCV RNA > 1.000 UI/mL na 12ª semana de tratamento ^a
INCIVO™	Descontinuar permanentemente	Tratamento com INCIVO™ completado
Alfapecinterferona e ribavirina	Descontinuar permanentemente	

^a tratamento com **INCIVO™**, alfapecinterferona e ribavirina. Estas instruções podem não ser similares quando um tratamento lead-in com alfapecinterferona e ribavirina foi utilizado anteriormente ao início do tratamento com **INCIVO™**

Nos estudos Fase 3, nenhum dos pacientes com HCV RNA > 1.000 UI/mL na 4ª ou na 12ª semanas atingiram RVS com a continuação do tratamento com alfapecinterferona e ribavirina. Em pacientes virgens de tratamento dos estudos fase 3, 4/16 (25%) dos pacientes com níveis de HCV RNA entre 100 UI/mL e 1.000 UI/mL na 4ª semana atingiram RVS. Em pacientes virgens de tratamento com HCV RNA entre 100 UI/mL e 1000 UI/mL na 12ª semana, 2/8 (25%) atingiram RVS.

Em pacientes respondedores nulos, deve-se considerar a condução de um teste adicional de HCV RNA entre a 4ª semana e a 12ª semana. Se a concentração de HCV RNA for > 1.000 UI/mL, **INCIVO™**, alfapecinterferona e ribavirina devem ser descontinuadas.

Para pacientes recebendo um total de 48 semanas de tratamento, a alfapecinterferona e a ribavirina devem ser descontinuadas se o HCV RNA for detectável na 24ª semana ou na 36ª semana.

Para evitar falha do tratamento, **INCIVO™** deve ser administrado com alfapecinterferona e ribavirina e a sua dose não deve ser diminuída ou interrompida.

Se o tratamento com **INCIVO™** for descontinuado devido a reações adversas ou por resposta virológica insuficiente, ele não deve ser reiniciado.

Consulte as bulas da alfapecinterferona e da ribavirina para orientações quanto a modificações da dose, interrupções, descontinuações ou retomada da administração desses medicamentos.

Se houver esquecimento de uma dose no prazo de 4 horas depois do horário programado, os pacientes devem ser orientados para tomar a dose prescrita de **INCIVO™** o quanto antes, com alimento. Se a dose esquecida for lembrada mais de 4 horas além do horário programado, ela deve ser pulada e o paciente deve continuar com o horário normal das tomadas.

Populações especiais

- **Insuficiência renal**

Não há dados clínicos sobre o uso de **INCIVO™** em pacientes com HCV com insuficiência renal moderada ou grave (CrCl ≤50 mL/min). Em pacientes com HCV negativado com grave comprometimento renal, não foram observadas alterações clinicamente relevantes na exposição de telaprevir. Portanto, não é recomendado ajuste de dose de **INCIVO™** em pacientes com HCV e insuficiência renal. Não há dados clínicos sobre o uso de **INCIVO™** em pacientes em hemodiálise.

Veja também a bula da ribavirina para pacientes com CrCl < 50mL/min

- **Insuficiência hepática**

INCIVO™ não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pugh B ou C, escore ≥ 7) ou doença hepática descompensada. Não é necessário ajustar a dose de **INCIVO™** em pacientes com hepatite C com insuficiência hepática leve (Child Pugh A, escore 5-6).

Consulte também as bulas da alfapeginterferona e da ribavirina que são contraindicadas em Child Pugh escore ≥ 6 .

- **Idosos**

Os dados clínicos do uso de **INCIVO™** em pacientes com HCV e com idade ≥ 65 anos são limitados.

- **População pediátrica**

A segurança e a eficácia de **INCIVO™** em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- **Método de administração**

Os pacientes devem ser orientados para deglutir os comprimidos inteiros (ou seja, o paciente não deve mastigar, quebrar ou dissolver o comprimido).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil global de segurança de **INCIVO™** é baseado em todos os dados disponíveis de estudos clínicos fase 2 e 3 (tanto controlado como não controlado) agrupados, contendo 2.641 pacientes que receberam o tratamento combinado com **INCIVO™**.

INCIVO™ deve ser administrado com alfapeginterferona e ribavirina. Consulte as respectivas bulas quanto às reações adversas associadas ao uso destes medicamentos.

A incidência de reações adversas medicamentosas (RAM) de intensidade pelo menos moderada (\geq Grau 2), foi maior no grupo **INCIVO™** que no grupo placebo.

Durante a fase de tratamento com **INCIVO™**/placebo, as reações adversas medicamentosas de gravidade de pelo menos Grau 2, relatada com maior frequência no grupo **INCIVO™** (incidência $\geq 5,0\%$), foram anemia, erupção cutânea, prurido, náusea e diarreia.

Durante a fase de tratamento com **INCIVO™**/placebo, as reações adversas medicamentosas de gravidade de pelo menos Grau 3, relatadas com maior frequência no grupo **INCIVO™** (incidência $\geq 1,0\%$), foram anemia, erupção cutânea, trombocitopenia, linfopenia, prurido e náusea.

Resumo tabulado de reações adversas

As RAMs ao **INCIVO™** são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11: Reações adversas ao INCIVO™ (em combinação com alfapeginterferona e ribavirina) em pacientes infectados por HCV nos estudos fase 2 e 3 controlados com placebo (dados agrupados).

Frequência	Reações adversas – terapia combinada de INCIVO™ , alfapeginterferona e ribavirina N= 1346
Reação muito comum ($>1/10$):	Distúrbios gastrintestinais: náusea, diarreia, vômito, hemorroida, proctalgia. Transtornos do sistema sanguíneo e linfático: anemia. Transtornos da pele e do tecido subcutâneo: prurido, erupção cutânea.
Reação comum ($>1/100$ e $<1/10$):	Infecções e infestações: candidíase oral. Transtornos do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia ^b , linfopenia ^b . Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo. Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hiperuricemia ^b , hipocalemia ^b . Transtornos do sistema nervoso: disgeusia, síncope. Distúrbios gastrintestinais: prurido anal, hemorragia retal, fissura anal. Distúrbios hepatobiliares: hiperbilirrubinemia ^b . Transtornos da pele e do tecido subcutâneo: eczema, edema da face, erupção cutânea esfoliativa. Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: edema periférico, gosto anormal do produto.
Reação incomum ($>1/1000$ e $<1/100$):	Distúrbios do metabolismo e da nutrição: gota. Distúrbios dos olhos: Retinopatia. Distúrbios gastrintestinais: proctite. Transtornos da pele e do tecido subcutâneo: erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), urticária. Distúrbios renais e urinários: aumento da creatinina sanguínea ^b .
Reação rara ($>1/10000$ e $<1/1000$):	Transtornos da pele e do tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson ^a .

^a não ocorreu nos estudos fase 2 e 3 controlados com placebo

^b taxas de incidência com base nas taxas de relato de eventos adversos

Anormalidades de exames laboratoriais

Anormalidades de exames laboratoriais selecionadas, de intensidade pelo menos moderada (\geq grau 2), que representam uma piora em relação à linha de base e são consideradas como reações adversas medicamentosas observadas em pacientes infectados com HCV tratados com **INCIVO™** (tratamento combinado), obtidas dos dados agrupados dos estudos fase 2 e 3 controlados com placebo, estão apresentadas na tabela abaixo:

Tabela 12: Anormalidades de exames laboratoriais selecionadas (DAIDS^a grau \geq 2) que representam uma piora da linha de base e são consideradas reações adversas ao medicamento em pacientes infectados por HCV tratados com terapia combinado de **INCIVO™**, extraídos dos dados agrupados dos estudos fase 2 e fase 3, controlados com placebo.

		Grau 2	Grau 3	Grau 4
Aumento^b				
	Ácido úrico	17,9% (10,1-12,0 mg/dL)	4,6% (12,1-15,0 mg/dL)	1,1% (> 15,0 mg/dL)
	Bilirrubina	13,6% (1,6-2,5 x ULN)	3,6% (2,6-5,0 x ULN)	0,3% (> 5,0 x ULN)
	Colesterol total	15,4% (6,20–7,77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2,0% (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	Lipoproteína de baixa densidade	6,9% (4,13–4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% (\geq 4,91 mmol/l \geq 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)
Diminuição^b				
	Hemoglobina	27,0% (9,0-9,9 g/dl ou qualquer diminuição 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl Ou qualquer diminuição \geq 4,5 g/dl)	1,1% (< 7,0 g/dl)
	Contagem de plaquetas	24,4% (50.000– 99.999/mm ³)	2,8% (25.000– 49.999/mm ³)	0,2% (< 25.000/mm ³)
	Contagem absoluta de linfócitos	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350/mm ³)
	potássio	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

NA = não aplicável

a A Divisão da tabela AIDS para graduação da gravidade de eventos adversos adultos e pediátricos (DAIDS versão 1.0, dezembro 2004) foi usada nos conjuntos de dados de laboratório agrupados.

b A incidência foi calculada pelo número de pacientes para cada parâmetro.

A maioria dos resultados dos exames de laboratório retornou aos níveis observados com a alfapeginterferona e a ribavirina na 24ª semana, exceto a contagem de plaquetas que permaneceu em níveis menores que os observados com a alfapeginterferona e a ribavirina até a 48ª semana.

Aumentos do ácido úrico sérico ocorrem mais comumente durante o tratamento com **INCIVO™** em combinação com alfapeginterferona e ribavirina. Após o término do tratamento com **INCIVO™**, os resultados do ácido úrico diminuíram de forma típica nas 8 semanas seguintes e são comparáveis aos observados em pacientes recebendo alfapeginterferona e ribavirina isoladas.

Descrição de reações adversas selecionadas

- **Erupção cutânea**

Erupção cutânea grave, síndrome de Stevens-Johnson e DRESS foram relatados com **INCIVO™**. Em estudos fase 2 e 3 controlados com placebo, a incidência global e a gravidade da erupção cutânea aumentaram quando **INCIVO™** foi coadministrado com alfapeginterferona e ribavirina. Durante o tratamento com **INCIVO™**, eventos de erupção cutânea (todos os graus) foram relatados em 55% dos pacientes que receberam o tratamento combinado com **INCIVO™** e em 33% dos pacientes que receberam alfapeginterferona e ribavirina.

Mais de 90% dos eventos de erupção foram de gravidade leve ou moderada. A erupção cutânea relatada durante o tratamento combinado com **INCIVO™** foi avaliada como uma erupção cutânea eczematosa pruriginosa típica e envolveu menos de 30% da área da superfície corporal. Metade dos eventos de erupção cutânea teve início durante as primeiras quatro semanas, mas ela pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento combinado com **INCIVO™**. A descontinuação do tratamento não é necessária na presença de erupção cutânea leve e moderada.

Veja “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para recomendações sobre o monitoramento de erupção cutânea e descontinuação de **INCIVO™**, ribavirina e alfapeginterferona. Pacientes que apresentam erupção cutânea leve e moderada devem ser monitorados quanto a sinais de progressão; entretanto, a progressão foi infrequente (menos de 10%). Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes recebeu anti-histamínicos e corticosteroides tópicos. Melhora da erupção cutânea ocorre depois do término ou interrupção da administração de **INCIVO™**; no entanto, a resolução pode demorar várias semanas.

- **Anemia**

Em estudos fase 2 e 3 controlados com placebo, anemia (todos os graus) foi relatada em 32,1% dos pacientes que receberam tratamento combinado com **INCIVO™** e em 14,8% dos pacientes que receberam alfapeginterferona e ribavirina. Reduções da dose de ribavirina foram usadas para controlar a

anemia; 21,6% dos pacientes recebendo o tratamento combinado com **INCIVO™** necessitaram de redução da dose de ribavirina para controle da anemia em comparação a 9,4% dos pacientes recebendo alfapeginterferona e ribavirina isoladas. Em geral, agentes estimulantes da eritropoiese (ESAs) não eram permitidos e foram usados em apenas 1% dos pacientes nos estudos clínicos fase 2 e 3. Nos estudos fase 2 e 3, controlados com placebo, os relatos de transfusão durante a fase do tratamento com **INCIVO™** /placebo foram 2,5% em pacientes recebendo o tratamento combinado de **INCIVO™** e 0,7% em pacientes recebendo alfapeginterferona e ribavirina isoladas. As taxas de transfusão durante o período total do tratamento foram 4,6% e 1,6%, respectivamente. Nos estudos fase 2 e 3 controlados com placebo, 1,9% dos pacientes descontinuaram **INCIVO™** isolado devido à anemia e 0,9% dos pacientes descontinuaram o tratamento combinado com **INCIVO™** devido à anemia em comparação a 0,5% recebendo alfapeginterferona e ribavirina.

- **Sinais e sintomas anorretais**

Em estudos clínicos, a maioria destes eventos (por exemplo: hemorroidas, desconforto anorretal, prurido anal e queimação retal) foi leve a moderada, muito poucos levaram à descontinuação do tratamento, e eles resolveram-se após o término da administração de **INCIVO™**.

Pacientes coinfetados com HIV-1

O perfil de segurança do telaprevir em pacientes coinfetados com HCV/HIV-1 (n = 60) tanto não estando em terapia antirretroviral como em tratamento com efavirenz em combinação com fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina foi semelhante ao perfil de segurança em pacientes monoinfetados com HCV. Pacientes que recebem atazanavir/ritonavir no grupo de tratamento com a combinação telaprevir e no grupo de alfa peguinterferona e ribavirina apresentaram um aumento transitório dos níveis indiretos de bilirrubina ao longo da semana 2, retornando próximo à linha de base na semana 12.

Outras reações adversas ao tratamento com telaprevir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina identificadas na experiência pós-comercialização.

Transtornos da pele e do tecido subcutâneo:

Necrólise epidérmica tóxica (NET).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

A maior dose de **INCIVO™** administrada e documentada é 1.875 mg a cada 8 horas durante 4 dias em voluntários saudáveis. Nesse estudo, os seguintes eventos adversos comuns foram relatados com maior frequência com a dose de 1875 mg a cada 8 horas em comparação com 750 mg a cada 8 horas: náusea, cefaleia, diarreia, apetite diminuído, disgeusia e vômito.

Não há nenhum antídoto específico disponível em caso de superdose de **INCIVO™**. O tratamento da superdosagem de **INCIVO™** consiste de medidas gerais de suporte incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Se indicado, a eliminação da substância ativa não absorvida pode ser obtida por emese ou lavagem gástrica. Deve ser feita lavagem gástrica somente se puder ser realizada dentro de uma hora após a ingestão. A administração de carvão ativado também pode ser usada para auxiliar na remoção da substância ativa não absorvida.

Não se sabe se o telaprevir é dialisável por diálise peritoneal ou hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

(DIZERES LEGAIS PARA O EMBALADOR SECUNDÁRIO Janssen-Cilag SpA, Borgo San Michele, Latina -Itália)

MS- 1.1236.3400

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira– CRF/SP nº 12.304

™ Marca de Ind. e Com.

Fabricado por:

Janssen-Cilag SpA, Borgo San Michele, Latina - Itália.

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, Km 154,

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/01/2013.



(DIZERES LEGAIS PARA O EMBALADOR SECUNDÁRIO: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos)

MS- 1.1236.3400

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira– CRF/SP nº 12.304

™ Marca de Ind. e Com.

Fabricado por:

Janssen-Cilag SpA, Borgo San Michele, Latina - Itália.

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, Km 154,

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Indústria Brasileira

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/01/2013.

