



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

1085

BUENOS AIRES, 07 FEB 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017353-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INCIVO / TELAPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TELAPREVIR 375 mg, aprobada por Certificado N° 56.738.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N°

6077/97.

9 A H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 1085

Que a fojas 305 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada INCIVO / TELAPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TELAPREVIR 375 mg, aprobada por Certificado N° 56.738 y Disposición N° 3531/12, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 45 a 170, para los prospectos y de fojas 172 a 201, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3531/12 los prospectos autorizados por las fojas 45 a 86 y la información para el paciente autorizada por las fojas 172 a 181, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

1085

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.738 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.


ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017353-13-4

DISPOSICIÓN N°

js

1085


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.085** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.738 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INCIVO / TELAPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TELAPREVIR 375 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3531/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017586-11-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 1399/13.-	Prospectos de fs. 45 a 170, corresponde desglosar de fs. 45 a 86. Información para el paciente de fs. 172 a 201, corresponde desglosar de fs. 172 a 181.-

El presente sólo tiene v̄al̄or probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 56.738 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....07 FEB 2014.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000=017353-13-4

DISPOSICIÓN N° 1085

js

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Prospecto: Información para el Paciente
INCIVO®
TELAPREVIR 375 mg
Comprimidos Recubiertos

1085



Industria Italiana

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es INCIVO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INCIVO
3. Cómo tomar INCIVO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INCIVO
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES INCIVO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

INCIVO actúa contra el virus causante de la hepatitis C y se utiliza para el tratamiento de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis C en pacientes adultos (de 18 a 65 años) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

INCIVO contiene una sustancia llamada telaprevir y pertenece a un grupo de medicamentos llamados 'inhibidores de la proteasa NS3-4A'. El inhibidor de la proteasa NS3-4A reduce la cantidad de virus de hepatitis C en su cuerpo. INCIVO no se debe tomar solo, sino en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para asegurar que el tratamiento funciona. INCIVO puede utilizarse en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C que nunca antes han sido tratados o puede ser utilizado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C que han sido tratados previamente con un régimen basado en interferón.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR INCIVO

No tome INCIVO si es alérgico (hipersensible) a telaprevir o a alguno de los demás componentes de INCIVO. Los demás componentes se indican en la sección 6.

Consulte la lista de contraindicaciones en los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina (p. ej. precauciones en el embarazo para hombres y mujeres), puesto que INCIVO se debe usar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Consulte a su médico si no está seguro sobre alguna contraindicación mencionada en los prospectos.

No use INCIVO en combinación con ninguno de los siguientes medicamentos ya que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos graves y/o alterar el mecanismo de acción de INCIVO o del otro medicamento:

Dr. Luis R. Fajero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. H. L. PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

ACS

1085



Medicamento (nombre del principio activo)	Finalidad del medicamento
alfuzosina	para tratar los síntomas del aumento de tamaño de la próstata (antagonistas alfa-1-adrenérgicos)
amiodarona, bepridilo, quinidina, otros antiarrítmicos de Clase Ia o III	para tratar determinados trastornos cardíacos como alteraciones del latido del corazón (antiarrítmicos)
astemizol, terfenadina	para tratar síntomas de alergia (antihistamínicos)
rifampicina	para tratar algunas infecciones como la tuberculosis (antimicobacteriano)
dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	para tratar migrañas y dolor de cabeza (derivados ergotamínicos)
cisaprida	para tratar algunos problemas de estómago (fármacos que actúan sobre la motilidad gastrointestinal)
Hipérico o Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	medicamento a base de plantas para aliviar la ansiedad
atorvastatina, lovastatina, simvastatina	para reducir los niveles de colesterol (inhibidores de la HMG CoA reductasa)
pimozida	para tratar trastornos psiquiátricos (neurolépticos)
sildenafil, tadalafilo	Sildenafil o tadalafilo no se deben utilizar para tratar un trastorno del corazón y del pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar. Sildenafil y tadalafilo tienen también otros usos. Ver sección "Toma de INCIVO con otros medicamentos".
midazolam (por vía oral), triazolam (por vía oral)	para ayudar a dormir y/o para aliviar la ansiedad (sedantes/hipnóticos)
carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	para tratar crisis epilépticas (antiepilépticos)

Si está tomando cualquiera de los medicamentos anteriores, consulte a su médico la posibilidad de cambiarlos por otros.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INCIVO.

INCIVO se debe tomar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Por consiguiente, es muy importante que lea también los prospectos de estos medicamentos. Si tiene alguna duda sobre su medicación, consulte a su médico o farmacéutico.

Asegúrese de que comprueba los puntos siguientes e informe al médico que le esté tratando la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) si le aplica alguna de las siguientes condiciones.

- Erupción cutánea

Los pacientes que toman INCIVO pueden presentar una erupción cutánea. La erupción se puede acompañar de picor. Normalmente la erupción es leve o moderada, pero puede ser o llegar a ser intensa y/o poner en riesgo la vida. **Debe consultar a su médico inmediatamente** si presenta una erupción o si una erupción previa empeora.

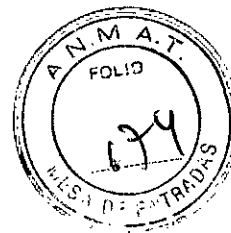
AS

Dr. Luis A. Pilego
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

Una vez que su médico le retire el tratamiento con INCIVO, no debe reanudar más adelante. Lea atentamente la información que se proporciona sobre la erupción en la sección 4 Posibles Efectos Adversos.

1085



- Anemia (disminución de glóbulos rojos en la sangre)
Informe a su médico si experimenta cansancio, debilidad, dificultad para respirar, mareo y/o palpitaciones del corazón. Pueden ser síntomas de anemia.

- Problemas cardíacos
Informe a su médico si tiene insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco, disminución de la frecuencia cardíaca, una alteración en el electrocardiograma (ECG) llamada "síndrome de prolongación de QT" o antecedentes familiares de una enfermedad del corazón llamada "síndrome congénito de QT".
Es posible que su médico tenga que hacerle controles adicionales durante su tratamiento con INCIVO.

- Problemas del hígado
Informe a su médico si ha tenido otros problemas de hígado como insuficiencia hepática. Los signos pueden consistir en una coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia), hinchazón del abdomen (ascitis) o de las piernas debido a la acumulación de líquidos y sangrado de varices (venas anormalmente dilatadas) esofágicas. Su médico valorará la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar INCIVO.

- Infecciones
Informe a su médico si presenta infección por VIH o hepatitis B para que pueda decidir si INCIVO está indicado en su caso.

- Trasplante de órganos
Informe a su médico si ha recibido o va a recibir un trasplante de hígado o de otros órganos, puesto que INCIVO puede no ser adecuado para usted en esta situación.

Análisis de sangre

Su médico le hará análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo:

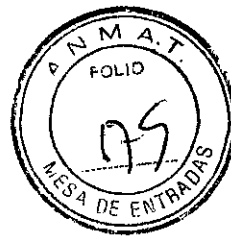
- para determinar la cantidad de virus presente en su sangre y comprobar si tiene el tipo de virus (genotipo 1) que puede ser tratado con INCIVO. Es posible que se tomen decisiones relacionadas con su tratamiento dependiendo de los resultados de estas pruebas. Su médico vigilará su respuesta inicial al tratamiento y la cantidad de virus presente en su sangre. Si el tratamiento no funciona, su médico puede retirarle la medicación. Si el médico suspende el tratamiento con INCIVO, no debe reanudar más adelante.
- para comprobar si tiene anemia (disminución de los glóbulos rojos de la sangre).
- para comprobar si se han producido cambios en algunos valores de sus células sanguíneas o en la bioquímica sanguínea. Estas alteraciones se reflejan en los resultados de los análisis de sangre. Su médico se las explicará. Algunos ejemplos son: recuentos sanguíneos, pruebas tiroideas (el tiroides es una glándula presente en el cuello que controla su metabolismo), pruebas renales y hepáticas.

INCIVO se ha utilizado solo en un número reducido de pacientes de 65 años o mayores. Si pertenece a ese grupo de edad, hable con su médico antes de tomar INCIVO.

Dr. Luis A. Pilo
Director Médico y Regulador
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUEI PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

108'5'



Niños y adolescentes

INCIVO no ha sido estudiado suficientemente en pacientes menores de 18 años, por lo que no se debe administrar a niños o adolescentes.

Toma de INCIVO con otros medicamentos

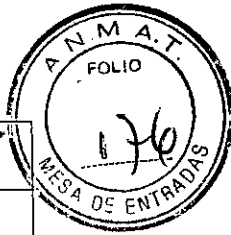
INCIVO puede afectar y verse afectado por otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

Medicamento (nombre del principio activo)	Finalidad del medicamento
flecainida, propafenona	para tratar determinados trastornos cardíacos como alteraciones del latido del corazón (antiarrítmicos)
alfentanilo, fentanilo	para tratar el dolor (analgésicos) o utilizados durante cirugía para inducir sedación
digoxina, lidocaína intravenosa	para tratar determinados trastornos cardíacos como alteraciones del latido del corazón (antiarrítmicos)
claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina	para tratar infecciones bacterianas (antibacterianos)
warfarina, dabigatrán	para evitar la formación de coágulos de sangre (anticoagulantes)
escitalopram, trazodona	para tratar alteraciones del estado de ánimo (antidepresivos)
domperidona	para tratar vómitos y náuseas (antieméticos)
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	para tratar infecciones por hongos (antifúngicos)
colchicina	para tratar artritis inflamatoria (antigotosos)
rifabutina	para tratar ciertas infecciones (antimicobacterianos)
alprazolam, midazolam mediante inyección	para ayudar a dormir y/o para aliviar la ansiedad (benzodiazepinas)
zolpidem	para ayudar a dormir y/o para aliviar la ansiedad (sedantes no benzodiazepínicos)
amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo	para reducir la presión arterial (bloqueantes de los canales de calcio)
budesonida, fluticasona inhalada/nasal, dexametasona por vía oral o inyectada	para tratar el asma o enfermedades inflamatorias y autoinmunes (corticosteroides)
bosentán	para tratar un trastorno de corazón y pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar (antagonista de los receptores de la endotelina)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	para tratar infecciones por el VIH (inhibidores de la proteasa del VIH)
abacavir, efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, zidovudina	para tratar infecciones por el VIH (inhibidores de la transcriptasa inversa)

Dr. Luis A. Pérez
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG
 FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para reducir los niveles de colesterol (inhibidores de la HMG CoA reductasa)
todo tipo de anticonceptivos hormonales ("píldora")	anticonceptivos hormonales
Medicamentos basados en estrógenos	tratamiento hormonal sustitutivo
ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	para deprimir su sistema inmune (inmunosupresores), medicamentos utilizados en algunas enfermedades reumáticas o para evitar problemas con los trasplantes de órganos
salmeterol	para mejorar la respiración en el asma (agonistas beta inhalados)
repaglinida	para tratar la diabetes tipo II (medicamento para bajar los niveles de glucosa en sangre)
metadona	para el tratamiento de la dependencia a opioides (narcóticos)
sildenafil, tadalafilo, vardenafilo	para tratar la disfunción eréctil o un trastorno del corazón y pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar (inhibidores de PDE-5)

Toma de INCIVO con los alimentos y bebidas

Siempre se debe tomar INCIVO junto con alimentos. La comida es importante para conseguir los niveles adecuados de medicamento en su cuerpo.

Embarazo y lactancia

Si está **embarazada**, no debe tomar INCIVO. INCIVO se debe tomar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La ribavirina puede ser perjudicial para el feto. Por consiguiente, es absolutamente esencial que tome todas las precauciones para no quedarse embarazada durante este tratamiento.

Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con INCIVO o en los meses siguientes, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente (ver sección "Precauciones en el embarazo para hombres y mujeres" a continuación).

Si está en período de **lactancia**, debe dejar de amamantar antes de empezar a tomar INCIVO. Se desconoce si telaprevir, el principio activo de INCIVO, se detecta en la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Precauciones en el embarazo para hombres y mujeres

Como INCIVO se debe administrar en combinación con ribavirina y la ribavirina puede causar daños considerables al feto, todos los pacientes, sean mujeres o varones, deben tomar **precauciones especiales** para evitar un embarazo. Cualquier método anticonceptivo puede fallar, por lo tanto, tanto usted como su pareja tendrán que utilizar por lo menos dos métodos anticonceptivos eficaces **durante y después del tratamiento con INCIVO**. Una vez finalizado el tratamiento con INCIVO, por favor consulte en el prospecto de ribavirina los requisitos sobre el uso continuado de anticonceptivos.

Mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas

El anticonceptivo hormonal ("la píldora") puede no ser fiable durante el tratamiento con INCIVO. Por lo tanto, usted y su pareja deberán utilizar dos métodos anticonceptivos

Dr. Luis A. P...
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUE PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



de barrera durante el tratamiento con INCIVO y hasta dos meses después de su finalización.

1085

Consulte los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina para obtener información adicional.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes pueden experimentar desmayos o alteraciones de la visión durante el tratamiento con INCIVO. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta desmayos o alteraciones de la visión durante el tratamiento con INCIVO.

Consulte también los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina.

INCIVO contiene sodio

Este medicamento contiene 2,3 miligramos de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Informe a su médico si debe tener cuidado con la ingesta de sal y seguir una dieta baja en sodio.

3. CÓMO TOMAR INCIVO

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de INCIVO indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Instrucciones de uso

Su médico decidirá cuál es la pauta posológica apropiada para usted.

La pauta posológica recomendada es:

- **3 comprimidos** de INCIVO **dos veces al día (mañana y noche) con alimentos**. La dosis total es de 6 comprimidos al día,
- o
- **2 comprimidos** de INCIVO **cada 8 horas con alimentos**. La dosis total es de 6 comprimidos al día.

Siempre debe tomar INCIVO con alimentos para conseguir las concentraciones adecuadas del medicamento en su organismo. No debe reducir la dosis de INCIVO. Trague los comprimidos enteros. No los mastique, parta, o disuelva antes de tragarlos. Informe a su médico si tiene problemas para tragar los comprimidos enteros.

Puesto que el tratamiento con INCIVO se tiene que usar siempre con peginterferón alfa y ribavirina, consulte también en los respectivos prospectos las instrucciones de dosificación y forma de administración de estos medicamentos. Si necesita ayuda, consulte a su médico o farmacéutico.

Tome INCIVO con peginterferón alfa y ribavirina durante 12 semanas. La duración total del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina varía entre 24 y 48 semanas dependiendo de la respuesta al tratamiento y de si ha recibido algún tratamiento previo. Su médico determinará la cantidad de virus presente en su sangre en las semanas 4 y 12 para decidir sobre la duración del tratamiento. Consulte a su médico y mantenga el tratamiento durante el tiempo que se le indique.

Si su médico decide interrumpir el tratamiento con INCIVO por sus efectos adversos o por su falta de eficacia, no deberá reanudarse su administración más adelante.

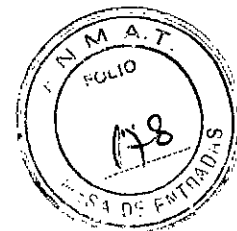
Dr. Luis A. Hiley
Director Médico y Regulatorio
Apodado
Janssen Cilag Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Pag. 6 of 10

Retirada del tapón a prueba de niños

1085



El envase de plástico lleva un tapón a prueba de niños que se abre de la siguiente forma:

- Presione hacia abajo sobre el tapón de rosca de plástico al tiempo que lo gira en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Retire el tapón de rosca.

Si toma más INCIVO del que debiera

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

En caso de sobredosis, es posible que experimente náuseas, dolor de cabeza, diarrea, disminución del apetito, alteración del sabor y vómitos.

Si olvidó tomar INCIVO

Si está tomando INCIVO dos veces al día (mañana y noche)

Si **no han transcurrido 6 horas** desde el momento en que tendría que haberse tomado la dosis olvidada, tome tres comprimidos inmediatamente. Tome siempre los comprimidos con algún alimento.

Si **han transcurrido más de 6 horas**, omita esa dosis y tome la dosis siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si está tomando INCIVO cada 8 horas

Si **no han transcurrido 4 horas** desde el momento en que tendría que haberse tomado la dosis olvidada, tome dos comprimidos inmediatamente. Tome siempre los comprimidos con algún alimento.

Si **han transcurrido más de 4 horas**, omita esa dosis y tome la dosis siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con INCIVO

Salvo que su médico le indique que interrumpa el tratamiento, siga tomando INCIVO para tener la seguridad de que su medicación continúa actuando contra el virus. Si el médico le retira el tratamiento con INCIVO, no debe reanudarlo más adelante.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, INCIVO puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Erupción

Los pacientes que toman INCIVO presentan a menudo una erupción cutánea con picor. Normalmente la erupción es leve o moderada, pero puede ser o llegar a ser intensa y/o poner en riesgo la vida. Rara vez, los pacientes presentan otros síntomas además de la erupción cutánea que pueden ser signo de una reacción cutánea severa.

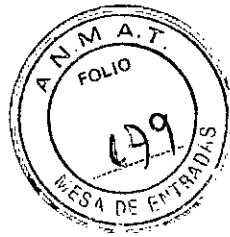
Póngase en contacto con su médico de inmediato si usted sufre una erupción cutánea.

Póngase también en contacto con su médico de inmediato:

- si la erupción cutánea empeora, O
- si presenta otros síntomas además de la erupción cutánea tales como:

Dr. Luis A. Pérez
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI FANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



- fiebre
- cansancio
- hinchazón de la cara
- inflamación de ganglios linfáticos, O

1085

-si presenta una erupción cutánea generalizada con descamación de la piel que puede acompañarse de fiebre, síntomas parecidos a la gripe o ampollas en la boca, los ojos y/o los genitales.

Su médico deberá examinarle para decidir la manera de tratar la erupción y para decidir si debe interrumpir el tratamiento. Si el médico le retira el tratamiento con INCIVO, no debe reanudarlo más adelante.

Póngase también en contacto con su médico de inmediato si presenta alguno de los síntomas siguientes:

- cansancio, debilidad, dificultad para respirar, mareo y/o palpitaciones del corazón. Pueden ser síntomas de anemia (disminución de los glóbulos rojos en su sangre);
- desmayo;
- inflamación dolorosa de las articulaciones, generalmente en los pies (gota);
- alteraciones de la visión;
- sangrado por el ano;
- hinchazón de la cara;

A continuación se indican la frecuencia de los efectos adversos que se han observado con INCIVO.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia);
- náuseas, diarrea, vómitos;
- venas dilatadas en el recto o el ano (hemorroides), dolor en el ano o recto;
- erupción y picor en la piel.

Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes)

- infección por hongos en la boca;
- bajo recuento de plaquetas, disminución de los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco), disminución de la actividad de la glándula tiroides, aumento del ácido úrico en la sangre, disminución del potasio en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre;
- alteraciones del gusto;
- desmayo;
- picor alrededor o cerca del ano, hemorragia alrededor o cerca del ano o del recto, un pequeño desgarro de la piel que recubre el ano y que puede causar dolor y/o sangrado durante las deposiciones;
- piel roja, agrietada, seca, descamada (eczema), erupción cutánea con piel enrojecida, agrietada, seca, descamada (erupción exfoliativa);
- hinchazón de la cara, hinchazón de los brazos y/o las piernas (edema);
- percepción alterada del sabor del medicamento

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes)

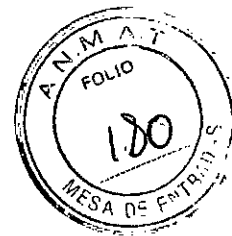
- aumento de creatinina en sangre;
- inflamación dolorosa de las articulaciones generalmente en los pies (gota);
- lesión en la parte posterior del ojo (retina);
- inflamación del ano y el recto;
- erupción cutánea intensa, que puede acompañarse de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o de los ganglios linfáticos, aumento del número de

Dr. Luis A. Plied
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. FUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

- eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), efectos en el hígado, riñón o pulmón (una reacción llamada DRESS);
- habones (urticaria);

1085



Efectos adversos raros (afectan a menos de 1 de cada 1.000 pacientes)

- erupción intensa generalizada con descamación de la piel que puede acompañarse de fiebre, síntomas parecidos a la gripe, ampollas en la boca, ojos y/o genitales (síndrome de Stevens-Johnson).

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Consulte también en los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina los efectos adversos observados con estos productos.

5. CONSERVACIÓN DE INCIVO

Mantener este medicamento fuera la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP o Venc. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los comprimidos de INCIVO se deben conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene una o dos bolsitas con desecante para mantener los comprimidos secos. No se debe retirar el desecante del frasco ni ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de INCIVO

El principio activo es telaprevir. Cada comprimido de INCIVO contiene 375 mg de telaprevir. Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido

hipromelosa acetato succinato, hidrogenofosfato de calcio (anhidro), celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, lauril sulfato sódico, croscarmelosa sódica, fumarato estearil de sodio.

Recubrimiento del comprimido:

alcohol polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido recubierto. Comprimidos ovalados de color amarillo, grabados con "T375" en una cara.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

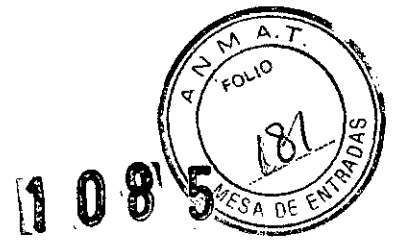
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

"Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

Dr. Luis A. [Signature]
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

[Signature]
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.738
Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico



Elaborado en JANSSEN-CILAG S.p.A.,
Vía C. Janssen
Borgo S. Michele, 04010 Latina
ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires
ARGENTINA

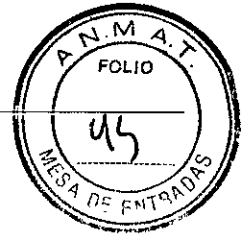
Fecha de última revisión:


Dr. Luis A. Priego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1085

PROYECTO DE PROSPECTO



INCIVO®
TELAPREVIR 375 mg
 Comprimidos Recubiertos

Industria Italiana
 Administración por vía oral

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Telaprevir 375.0 mg

Excipientes:

Núcleo:

Acetato de hipromelosa succinato	375.0 mg
Fosfato hidrógeno de calcio, anhidro	75.76 mg
Celulosa microcristalina	75.76 mg
Sílice coloidal anhidro	7.58 mg
Lauril sulfato de sodio	7.58 mg
Croscarmelosa de sodio	30.30 mg
Fumarato de estearilo sódico	29.29 mg

Recubrimiento:

Alcohol de polivinilo	11.72 mg
Macrogol	5.92 mg
Talco	4.33 mg
Dióxido de titanio (E171)	7.00 mg
Óxido de hierro amarillo (E172)	0.32 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral de acción directa.

Dr. Luis A. Piaggio
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



1085

INDICACIONES

INCIVO, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis):

- que no han recibido ningún tratamiento previo (*naïve*);
- que han recibido tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina, incluidos pacientes recaedores, respondedores parciales o con respuesta nula (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de acción directa , código ATC: J05AE11.

Mecanismo de acción

Telaprevir es un inhibidor de la proteasa de serina NS3•4A del VHC, una enzima esencial para la replicación del virus.

Estudios *in vitro*

Actividad de telaprevir contra el VHC

En un estudio en un modelo de replicón del subtipo 1b del VHC, la CI_{50} de telaprevir frente al VHC de tipo salvaje (*wild type*) fue de 0,354 μM , similar a un estudio de virus infectivos del subtipo 1a en el que la CI_{50} fue de 0,28 μM .

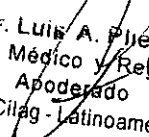
Resistencia


Se evaluaron las variantes del VHC asociadas a fracaso viral durante el tratamiento o la recaída mediante un estudio de mutagénesis dirigido a un sitio específico en el estudio de replicones. Las variantes V36A/M, T54A/S, R155K/T y A156S mostraron niveles más bajos de resistencia *in vitro* a telaprevir (entre 3 y 25 veces de aumento de la CI_{50} de telaprevir) y las variantes A156V/T y V36M+R155K mostraron niveles más altos de resistencia *in vitro* a telaprevir (> 25 veces de aumento de la CI_{50} de telaprevir). Las variantes de replicones generadas a partir de secuencias de los pacientes mostraron resultados similares.

La capacidad de replicación *in vitro* de las variantes virales resistentes a telaprevir fue menor que la del virus de tipo salvaje.

Resistencia cruzada

Se analizó la resistencia cruzada de las variantes virales resistentes a telaprevir frente a inhibidores representativos de la proteasa en el sistema de replicones del VHC. Los replicones con sustituciones únicas en las posiciones 155 ó 156 y las variantes dobles con sustituciones en los residuos 36 y 155 mostraron resistencia cruzada a todos los inhibidores de la proteasa evaluados, con una gran diversidad de sensibilidades. Todas las variantes virales resistentes a telaprevir estudiadas siguieron siendo totalmente sensibles a interferón-alfa, ribavirina e inhibidores representativos de la polimerasa del VHC, nucleósidos y no nucleósidos, en el sistema de replicones. No existen datos clínicos sobre el retratamiento en pacientes sin respuesta al tratamiento con un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC, como telaprevir, ni tampoco sobre ciclos repetidos de tratamiento con telaprevir.


Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Datos virológicos procedentes de estudios clínicos

En estudios clínicos de fase 2 y 3 de telaprevir, las variantes predominantes con resistencia a telaprevir en pacientes no tratados anteriormente y en pacientes con fracaso a un tratamiento previo fueron raras en el período basal (antes del tratamiento) (V36M, T54A y R155K < 1% y T54S 2,7%). La resistencia basal predominante a telaprevir no resta eficacia al tratamiento con telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina. El impacto de las variantes predominantes resistentes a telaprevir en el período basal es probablemente mayor en pacientes con una respuesta pobre a interferón, como son los pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo.

Un total de 215 de los 1.169 pacientes tratados con un régimen de T12/PR en un estudio clínico de fase 3 presentaron fracaso viral durante el tratamiento (n = 125) o recaída (n = 90). De acuerdo con los análisis de secuenciación poblacional del VHC en esos 215 pacientes, se detectaron variantes del VHC resistentes a telaprevir en 105 (84%) fracasos virales y en 55 (61%) pacientes con recaída, y la variante salvaje del virus se detectó en 15 (12%) pacientes con fracaso viral y en 24 (27%) pacientes con recaída. En 16 (7%) pacientes no se disponía de los datos de secuenciación del VHC. Los análisis de secuencias de variantes virales resistentes a telaprevir identificaron mutaciones en 4 posiciones en la región de la proteasa NS3-4A, lo que es compatible con el mecanismo de acción del telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T y A156S/T/V). En el ensayo clínico de fase 3 C211, no hubo diferencia en el tipo de variantes virales emergentes entre los pacientes que recibieron telaprevir a dosis de 1.125 mg dos veces al día (b.i.d.) y los pacientes que recibieron telaprevir 750 mg cada 8 horas (c8h).

Una proporción similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían variantes resistentes a telaprevir en el momento del fracaso. El fracaso viral durante el tratamiento con telaprevir se asoció de forma predominante a variantes virales con un mayor nivel de resistencia, y la recaída se asoció sobre todo a variantes virales con un nivel más bajo de resistencia o con la variante salvaje del virus.

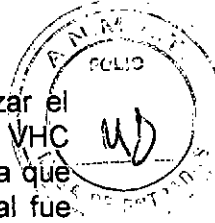
En los pacientes con el genotipo 1a del VHC predominaron las variantes V36M y R155K en solitario y en combinación, mientras que en los pacientes con el genotipo 1b del VHC predominaron las variantes V36A, T54A/S y A156S/T/V. Esta diferencia probablemente se deba a la mayor barrera genética para las mutaciones V36M y R155K en el genotipo 1b que en el genotipo 1a. En los pacientes tratados con telaprevir, el fracaso viral durante el tratamiento fue más frecuente con el genotipo 1a que con el genotipo 1b, y más frecuente en pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo que en otros grupos de pacientes (pacientes previamente no tratados, pacientes con recaída tras un tratamiento previo, pacientes con respuesta parcial previa; ver sección Propiedades farmacodinámicas, Experiencia clínica, Eficacia en Adultos Tratados anteriormente).

El análisis del seguimiento de los pacientes tratados con INCIVO que no alcanzaron una RVS demostró que la población de la variante salvaje del virus aumentaba y que la población de variantes virales resistentes a telaprevir se hacía indetectable con el tiempo después de finalizar el tratamiento con telaprevir. Según los datos combinados de 255 pacientes con o sin un tratamiento anterior en los estudios de fase 3, 108, 111 y C216, en los que aparecieron variantes virales resistentes a telaprevir durante el tratamiento, 152 (60%) pacientes dejaron de presentar variantes virales resistentes detectadas mediante secuenciación poblacional (mediana de 10 meses de seguimiento). De las 393 variantes virales resistentes detectadas en los 255 pacientes, el 68% de la variante NS3-36, el 84% de la variante NS3-54, el 59% de la variante NS3-155, el 86% de la variante NS3-156 y el 52% de la variante NS3-36M+NS3-155K dejaron de detectarse.

En un estudio de seguimiento de 98 pacientes previamente no tratados y pacientes con fracaso al tratamiento previo, que fueron tratados con un régimen de INCIVO en un estudio de fase 2 o de fase 3 y no consiguieron una RVS, dejaron de detectarse variantes virales resistentes a telaprevir en el 85% (83/98) de los pacientes (mediana de 27,5 meses de seguimiento). El análisis de secuenciación clonal de un subgrupo de pacientes con VHC de tipo salvaje detectado mediante secuenciación poblacional

Dr. Luis A. Pirayo
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag Latinoamérica Sur

JANSSEN CILIG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUI PANG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



1085

(n=20), en el que se comparó la frecuencia de variantes virales resistentes antes de comenzar el tratamiento con telaprevir y durante el seguimiento, demostró que la población de variantes del VHC en todos los pacientes volvía a los niveles anteriores al tratamiento. La mediana de tiempo para que las variantes resistentes a telaprevir llegaran a ser indetectables por secuenciación poblacional fue mayor para las variantes NS3-36 (6 meses), NS3-155 (9 meses) y NS3-36M+NS3-155K (12 meses) observadas predominantemente en pacientes con genotipo 1a, que para las variantes NS3-54 (2 meses) y NS3-156 (3 meses) predominantemente observadas en pacientes con genotipo 1b.

Experiencia clínica

La eficacia y la seguridad de INCIVO en pacientes con hepatitis C crónica (genotipo 1) fueron evaluadas en cuatro estudios de fase 3: de ellos 3 se realizaron en pacientes no tratados anteriormente y el tercero se realizó en pacientes tratados anteriormente (con recaída, con respuesta parcial y con respuesta nula). Los pacientes de estos estudios, presentaban enfermedad hepática compensada, ARN-VHC detectable e histopatología hepática compatible con hepatitis C crónica. A no ser que se indicara otra cosa, se administró INCIVO en dosis de 750 mg cada 8 horas (c8h), la dosis de peginterferón alfa-2a fue de 180 µg/semana y la dosis de ribavirina fue de 1.000 mg/día (pacientes con peso < 75 kg) o de 1.200 mg/día (pacientes con peso ≥ 75 kg). Los valores de ARN-VHC en plasma se midieron utilizando el test COBAS® TaqMan® (versión 2.0) para el VHC, que se usa con el sistema High Pure System. El análisis tenía un límite inferior de cuantificación de 25 UI/ml. En la descripción de los resultados de los estudios de fase 3, estudio 108, 111, y C216, la RVS, considerada como curación viral, fue definida considerando los datos de ARN-VHC en la visita de la semana 72 del estudio, usando la última medición realizada durante el intervalo de esa visita. En el caso de ausencia de datos dentro del intervalo de la semana 72, se utilizó el último dato de ARN-VHC disponible a partir de la semana 12 de seguimiento. Se usó el límite de cuantificación de 25 UI/ml para determinar la RVS.

En la descripción del objetivo principal del ensayo clínico de fase 3 C211, la tasa de RVS12, considerada como curación viral, fue definida tomando los valores de ARN-VHC por debajo del límite de cuantificación (25 UI/ml) de la última medición realizada en el intervalo de la visita de 12 semanas después de la fecha prevista como final de tratamiento.

Eficacia en adultos sin tratamiento previo (naives)

Ensayo C211

El ensayo C211 fue un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, abierto, realizado en pacientes *naive* y que fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento: INCIVO 750 mg cada 8 horas [T12(c8h)/PR] o INCIVO 1.125 mg dos veces al día [T12(b.i.d.)/PR] en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina. El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad entre la pauta T12(b.i.d.)/PR y T12(c8h)/PR. Todos los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento con INCIVO en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina. En la semana 12, la dosis de INCIVO finalizó y los pacientes continuaron con el tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina. La duración total del tratamiento dependió de la respuesta viral intra-tratamiento de cada paciente. Si un paciente alcanzaba carga viral (ARN-VHC) indetectable (diana no detectada) en la semana 4, la duración total del tratamiento era de 24 semanas. De lo contrario, la duración total del tratamiento era de 48 semanas.

Los 740 pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 51 años (rango: 18 a 70); el 60% de los pacientes eran varones; el 21% tenía un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²; el 5% eran de raza negra; el 2% eran asiáticos; el 85% tenían valores basales de ARN-VHC ≥ 800.000 UI/ml; 15% tenían fibrosis en puentes; el 14% tenían cirrosis; el 57% tenían genotipo 1a del VHC; y el 43% tenían genotipo 1b de VHC.

La tasa de RVS para el grupo T12(b.i.d.)/PR fue del 74% (274/369) frente al 73% (270/371) en el grupo T12(c8h)/PR con un intervalo de confianza del 95% de la diferencia: -4,9% - 12,0%. El límite inferior del

Dr. Luis A. Piaggio
Director Médico y Regulatorio
Apoyado
Janssen Cilag Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUE FONG TSANG
COORD. RECTORIA TECNICA

IC del 95% (-4,9%) fue mayor que el margen predefinido de no inferioridad de -11% y por lo tanto, se demostró la no inferioridad de T12(b.i.d.)/PR frente a T12(c8h)/PR. La Tabla 1 muestra las tasas de respuesta para el grupo T12(b.i.d.)/PR y para el grupo T12(c8h)/PR.

	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Resultado de Tratamiento		
RVS	74% (274/369)	73% (270/371)
ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 ^a	69% (256/369)	67% (250/371)
ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 y 12	66% (244/369)	63% (234/371)
RVS en pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12	89% (218/244)	89% (209/234)
RVS en pacientes que no tuvieron ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 y 12	45% (56/125)	45% (61/137)
Pacientes sin RVS	26% (95/369)	27% (101/371)
Fracaso virológico ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Recaída ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Otros ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg dos veces al día durante 12 semanas con peginterferon alfa-2a y ribavirina durante 24 o 48 semanas;

T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg cada 8 horas por 12 semanas con peginterferon alfa-2a y ribavirina por 24 o 48 semanas

^a Pacientes con una duración total de tratamiento planificada de 24 semanas.

^b Fracaso virológico incluye a pacientes que durante el tratamiento cumplen con las reglas de parada definidas en el protocolo y/o tuvieron un rebrote viral.

^c Recaída se define como alcanzar menos de 25 IU/ml al final de tratamiento planificado pero que en el último análisis llevado a cabo dentro del intervalo de visita de seguimiento de la RVS alcanza un valor de ARN-VHC \geq 25 UI/ml.

^d Otros incluye a los pacientes con ARN-VHC detectable al final del tratamiento planificado, pero que no tuvieron rebrote viral, y pacientes en los que falta la evaluación de la RVS durante la fase de seguimiento planificada.

La tabla 2 muestra las tasas de RVS en función del genotipo IL28B y el estadio basal de fibrosis.

Subgrupo	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Genotipo IL28B		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Fibrosis hepática basal		
Ausencia de fibrosis o fibrosis mínima	80% (138/172)	79% (140/177)
Fibrosis portal	79% (75/95)	80% (68/85)
Fibrosis en puente	67% (32/48)	64% (38/59)
Cirrosis	54% (29/54)	49% (24/49)

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. H. L. P. NG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1125 mg dos veces al día durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 o 48 semanas;
 T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg cada 8 horas durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 o 48 semanas

Estudio 108 (ADVANCE)

El estudio 108 fue un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y realizado en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento anteriormente (naive). Se administró INCIVO durante las primeras 8 semanas de tratamiento (régimen T8/PR) o las primeras 12 semanas de tratamiento (régimen T12/PR) en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas. Los pacientes con un ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 recibieron tratamiento durante un total de 24 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina, y los pacientes con un ARN-VHC detectable en las semanas 4 ó 12 (diana no detectada) recibieron 48 semanas de tratamiento total con peginterferón alfa-2a y ribavirina. El tratamiento control (placebo/PR) tuvo una duración fija de tratamiento de 48 semanas, administrándose placebo de telaprevir durante las primeras 12 semanas, y peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas.

Los 1.088 pacientes reclutados para el estudio tuvieron una mediana de edad de 49 años (intervalo: 18 a 69); el 58% de los pacientes eran varones; el 23% tenían un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, el 9% eran de raza negra; el 11% eran de raza hispana o latinos; el 77% presentaban valores basales del ARN-VHC $\geq 800.000 \text{ UI/ml}$; el 15% fibrosis en puente; el 6% cirrosis; el 59% el genotipo 1a del VHC; y el 40% el genotipo 1b del VHC.

La tasa de RVS en el grupo T8/PR fue del 72% (261/364) ($P < 0,0001$ frente al grupo de placebo/PR48). La Tabla 3 muestra las tasas de respuesta con el régimen recomendado de T12/PR y con placebo/PR48.

Tabla 3: Tasas de respuesta: Estudio 108		
Resultado del tratamiento	T12/PR N = 363 n/N (%)	Placebo/PR48 N = 361 n/N (%)
RVS ^a	79% (285/363) (74%-83%)*	46% (166/361) (41%-51%)*
ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4	68% (246/363)	9% (34/361)
ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
RVS en los pacientes con eRVR	92% (195/212)	93% (27/29)
Sin eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
RVS en los pacientes sin eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
ARN-VHC indetectable al final de tratamiento	82% (299/363)	62% (225/361)
Resultados de los sujetos sin RVS	21% (78/363)	54% (195/361)
Fracaso virológico en tratamiento ^b	7% (27/363)	29% (105/361)
Recaída^c	4% (13/299)	26% (58/225)
Otro ^d	10% (38/363)	9% (32/361)

T12/PR: INCIVO durante 12 semanas combinado con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas;
 Placebo/PR: placebo durante 12 semanas combinado con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

^a $P < 0,0001$; T12/PR en comparación con placebo/PR48. La diferencia en las tasas de RVS (intervalo de confianza del 95%) entre los grupos de T12/PR y placebo/PR fue de 33 (26-39).

* intervalo de confianza del 95%

Dr. Luis A. Pliego
 Director Médico y Regulador
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
 FARM. HUE PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA

1085



- b El fracaso virológico en tratamiento incluye a los sujetos que cumplieron una regla de detección del estudio virológico definida en el protocolo o que presentaron ARN VHC detectable en el momento de administración de la última dosis del medicamento del estudio y que presentaron rebrote viral.
- c Las tasas de recaída se definió como inferior a 25 IU/ ml a la finalización prevista de tratamiento seguido de ARN del VHC en ≥ 25 IU/ ml en la última observación dentro de la ventana de visita de seguimiento SVR.
- d Otros incluye los sujetos con ARN VHC detectable en el momento de recibir el último medicamento del estudio, pero que no presentaron rebrote viral, y los sujetos sin una evaluación de RVS.

Las tasas de RVS fueron más altas (diferencia absoluta de al menos un 28%) en el grupo de T12/PR que en el grupo de placebo/PR48 en distintos subgrupos según sexo, edad, raza, etnia, índice de masa corporal, subtipo del genotipo del VHC, valor basal de ARN-VHC (< 800.000 , ≥ 800.000 UI/ml), y estadio de fibrosis hepática. En la tabla 4 se muestran las tasas de RVS para distintos subgrupos de pacientes.

Subgrupo	T12/PR	Placebo/PR
Varones	78% (166/214)	46% (97/211)
Entre 45 y ≤ 65 años de edad	73% (157/214)	39% (85/216)
Negros	62% (16/26)	29% (8/28)
Hispanos latinos	77% (27/35)	39% (15/38)
IMC ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
ARN-VHC basal ≥ 800.000 UI/ml	77% (215/281)	39% (109/279)
Genotipo 1a del VHC	75% (162/217)	43% (90/210)
Genotipo 1b del VHC	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibrosis hepática basal		
Ausencia de fibrosis, fibrosis mínima o fibrosis portal	82% (237/290)	49% (140/288)
Fibrosis en puente	63% (33/52)	35% (18/52)
Cirrosis	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas;
 Placebo/PR: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

Estudio 111 (ILLUMINATE)

El estudio 111 fue un estudio de fase 3, aleatorizado y abierto realizado en pacientes no tratados anteriormente. El estudio se diseñó para comparar las tasas de RVS en los pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 que fueron tratados con INCIVO durante 12 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante un total de 24 semanas (régimen T12/PR24) ó 48 semanas (régimen T12/PR48). Los pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 fueron aleatorizados en la semana 20 a recibir tratamiento durante 24 ó 48 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina. El criterio de valoración principal fue una evaluación de no inferioridad, con un margen de -10,5% para la comparación del tratamiento durante 24 semanas frente al tratamiento durante 48 semanas en los pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12.

Los 540 pacientes seleccionados tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 70); el 60% de los pacientes eran varones; el 32% tenían un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²; el 14% eran de raza negra; el 10% eran de raza hispana o latinos; el 82% tenían valores basales de ARN-VHC > 800.000 IU/ml; el 16% fibrosis en puente; el 11% cirrosis; el 72% el genotipo 1a del VHC; y el 27% el genotipo 1b del VHC.

Un total de 352 pacientes (65%) tenían ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12. En la Tabla 5 se muestran las tasas de respuesta. En los pacientes con un ARN-VHC

ACS

Dr. Luis A. Pliego
 Director Médico y Regulatorio
 Aprobado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
 FARM. H.E. PANG TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12, no se apreció ningún beneficio adicional cuando el tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina se prolongó a 48 semanas (diferencia en las tasas de RVS del 2%; intervalo de confianza del 95%: -4%, 8%).

Resultado del tratamiento	Pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12		T12/PR Todos los pacientes ^a N=540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
RVS	92% (149/162) (87%-96%) [*]	90% (144/160) (84%-94%) ^{8*}	74% (398/540) (70%-77%) [*]
ARN-VHC indetectable al final del tratamiento	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Resultados de los sujetos sin RVS	8% (13/162)	10% (16/160)	26% (142/540)
Fracaso virológico en tratamiento ^b	2% (3/162)	3% (5/160)	8% (44/540)
Recaída ^c	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)
Otro ^d	0% (0/162)	6% (9/160)	15% (79/540)

T12/PR24: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 semanas;

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

^a Todos los pacientes incluye los 322 pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 y los otros 218 pacientes tratados en el estudio (118 con ARN-VHC detectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12, y 100 que se retiraron del estudio antes de la semana 20, cuando se realizó la aleatorización).

^{*} Intervalo de confianza del 95%

^b El fracaso virológico en tratamiento incluye a los sujetos que cumplieron una regla de detección del estudio virológico definida en el protocolo o que presentaron ARN VHC detectable en el momento de administración de la última dosis del medicamento del estudio y que presentaron rebrote viral.

^c Las tasas de recaída se definió como inferior a 25 IU/ ml a la finalización prevista de tratamiento seguido de ARN del VHC en ≥ 25 IU/ ml en la última observación dentro de la ventana de visita de seguimiento SVR.

^d Otros incluye los sujetos con ARN VHC detectable en el momento de recibir el último medicamento del estudio, pero que no presentaron rebrote viral, y los sujetos sin una evaluación de RVS.

La tasa de RVS en los pacientes de raza negra fue de 62% (45/73). En la Tabla 6 se muestran las tasas de RVS según el estadio de fibrosis hepática basal.

Subgrupo	Pacientes con ARN-VHC indetectable(diana no detectada) en las semanas 4 y 12		T12/PR Todos los pacientes ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Ausencia de fibrosis, fibrosis mínima o fibrosis portal	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Fibrosis en puente	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Cirrosis	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 semanas;

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

^a Todos los pacientes incluye los 322 pacientes con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 y

los otros 218 pacientes tratados en el estudio (118 con ARN-VHC detectable (diana no detectable) en las semanas 4 y 12, y 100 que se retiraron del estudio antes de la semana 20, cuando se realizó la aleatorización).

1085



Estudio 110

El Estudio 110 fue un estudio de Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en sujetos con coinfección crónica con VIH/HCV genotipo 1 que nunca habían sido tratados para hepatitis C. Los sujetos o bien no estaban en terapia antirretroviral (conteo CD4 \geq 500 células/mm³), o tenían VIH estable controlado (VIH ARN < 50 copias/ml, conteo CD4 \geq 300 cells/mm³) que estaban siendo tratados con efavirenz o atazanavir/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina o lamivudina. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a 12 semanas de INCIVO (750 mg cada 8 horas si se tomaba en combinación con atazanavir/ritonavir, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina o lamivudina O 1125 mg cada 8 horas si se tomaba en combinación con efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina) o placebo. Todos los sujetos recibieron peginterferon alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. Cincuenta y cinco de los 60 sujetos recibieron ribavirina a una dosis fija de 800 mg/día y los restantes 5 sujetos recibieron una dosis de ribavirina basada en el peso. La Tabla 7 muestra las tasas de respuesta para los grupos T12/PR48 y Pbo/PR48.

Tabla 7: Tasas de Respuesta: Estudio 110		
Resultado del Tratamiento	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Tasa general SVR12 ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Sujetos en un régimen basado en efavirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Sujetos en un régimen basado en atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Sujetos que no recibieron terapia antirretroviral	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; Pbo/PR: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas
^a VHC ARN < 25 IU/ml en la semana 12 del periodo de seguimiento

Eficacia en adultos tratados previamente

Estudio C216 (REALIZE)

El estudio C216 fue un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que no lograron una RVS tras un tratamiento previo con peginterferón alfa-2a y ribavirina o con peginterferón alfa-2b y ribavirina. En el estudio participaron pacientes con recaída tras un tratamiento previo (pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento con un régimen basado en interferón pegilado, pero con ARN-VHC detectable 24 semanas después de finalizar el tratamiento) y pacientes no respondedores a un tratamiento previo (pacientes con niveles detectables de ARN-VHC durante o al final de un ciclo previo de por lo menos 12 semanas de tratamiento). La población de pacientes no respondedores se puede dividir en dos subgrupos: pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo (reducción igual o superior a 2 log₁₀ del ARN-VHC en la semana 12, pero sin alcanzar valores indetectables del ARN-VHC al final del tratamiento con peginterferón y ribavirina) y pacientes con respuesta nula previa (reducción inferior a 2 log₁₀ del ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento previo con peginterferón y ribavirina).

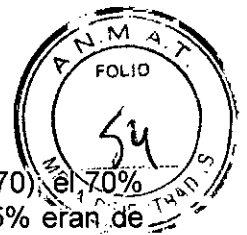
Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 a uno de tres grupos de tratamiento: inicio simultáneo (T12/PR48): INCIVO desde el día 1 y hasta la semana 12; inicio diferido (T12(ID)/PR48): INCIVO desde la semana 5 y hasta la semana 16; Placebo/PR48: placebo hasta la semana 16. Todos los regímenes terapéuticos incluyeron tratamiento durante 48 semanas con

Dr. Luis A. Priego
 Director Médico y Regulador
 Apoderado
 Janssen Gilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN PHARMACEUTICA S.A.
 FARM HUE PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA

peginterferón alfa-2a y ribavirina.

1085



Los 662 pacientes seleccionados tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 21 a 70); el 70% de los pacientes eran varones; el 26% tenían un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; el 5% eran de raza negra; el 11% eran de raza hispana o latinos; el 89% tenían valores de ARN-VHC basal $> 800,000 \text{ UI/ml}$; el 22% tenían fibrosis en puente, el 26% tenían cirrosis; el 54% tenían el genotipo 1a del VHC; y el 46% tenían el genotipo 1b del VHC.

Las tasas de RVS en el grupo de T12(ID)/PR fueron del 88% (124/141) en los pacientes con recaída previa, el 56% (27/48) en los pacientes con respuesta parcial previa y el 33% (25/75) en los pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo. En la tabla 8 se muestran las tasas de respuesta en los grupos de inicio simultáneo recomendado (T12/PR48) y placebo/PR48.

Tabla 8: Tasas de respuesta: Estudio C216		
Resultado del tratamiento	T12/PR48 % (n/N)	Placebo/PR48 % (n/N)
RVS		
Pacientes con recaída al tratamiento previo ^a	84% (122/145) (77%-90%) ^b	22% (15/68) (13%-34%) ^b
Pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo ^a	61% (30/49) (46%-75%) ^b	15% (4/27) (4%-34%) ^b
Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo ^a	31% (22/72) (20%-43%) ^b	5% (2/37) (1%-18%) ^b
RNA de HCV indetectable (diana no detectada) en semanas 4 y 12		
Recaídas previas	66% (95/145)	3% (2/68)
ARN-VHC indetectable al final del tratamiento		
Pacientes con recaída al tratamiento previo	87% (126/145)	63% (43/68)
Pacientes con respuesta parcial al tratamiento	73% (36/49)	15% (4/27)
Pacientes con respuesta nula al tratamiento	39% (28/72)	11% (4/37)
Resultados del tratamiento de los sujetos sin RVS		
Sujetos que recidivan en tratamiento anterior	N=145	N=68
Fracaso virológico en tratamiento ^b	1% (2/145)	26% (18/68)
Pacientes con recaída al tratamiento previo	3% (4/126)	63% (27/43)
Otro ^d	12% (17/145)	12% (8/68)
Sujetos con respuesta parcial anterior	N=49	N=27
Fracaso virológico en tratamiento ^b	16% (8/49)	70% (19/27)
Pacientes con recaída	17% (6/36)	0% (0/4)
Otro ^d	10% (5/49)	15% (4/27)
Sujetos que no respondieron al tratamiento	N=72	N=37
Fracaso virológico en tratamiento ^b	57% (41/72)	84% (31/37)
Pacientes con respuesta nula al tratamiento	21% (6/28)	50% (2/4)
Otro ^d	4% (3/72)	5% (2/37)

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas seguido de placebo durante 4 semanas, en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas;

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARMACIA PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



Placebo/PR48: placebo durante 16 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

^a $P < 0,001$; T12/PR frente a placebo/PR48. La diferencia en las tasas de RVS (intervalo de confianza del 95%) entre los grupos de T12/PR y placebo/PR fueron del 63 (51-74) en los pacientes con recaída previa, 46 (27-66) en los pacientes con respuesta parcial previa y 26 (13-39) en los pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo.

^b Intervalo de confianza del 95%.

^c El fracaso virológico en tratamiento incluye a los sujetos que cumplieron una regla de detección del estudio virológico definida en el protocolo o que presentaron ARN VHC detectable en el momento de administración de la última dosis del medicamento del estudio y que presentaron rebrote viral.

^d Las tasas de recaída se definió como inferior a 25 IU/ml a la finalización prevista de tratamiento seguido de ARN del VHC en ≥ 25 IU/ml en la última observación dentro de la ventana de visita de seguimiento SVR.

^e Otros incluye los sujetos con ARN VHC detectable en el momento de recibir el último medicamento del estudio, pero que no presentaron rebrote viral, y los sujetos sin una evaluación de RVS

En todas las poblaciones del estudio (pacientes con recaída previa, respuesta parcial previa y con respuesta nula previa), las tasas de RVS fueron mayores en el grupo T12/PR que en el grupo de placebo/PR48 en todos los subgrupos según sexo, edad, raza, etnia, índice de masa corporal, subtipo del genotipo del VHC, cifras de ARN-VHC basal y estadio de fibrosis hepática. En la Tabla 9 se muestran las tasas de RVS según el estadio de fibrosis hepática.

Tabla 9: Tasas de RVS según el estadio de fibrosis hepática basal: Estudio C216		
Estadio de fibrosis hepática	T12/PR	Placebo/PR48
Pacientes con recaída previa		
Sin Fibrosis o fibrosis mínima o portal	84% (68/81)	32% (12/38)
Fibrosis en puente	86% (31/36)	13% (2/15)
Cirrosis	82% (23/28)	7% (1/15)
Pacientes con respuesta parcial previa		
Sin Fibrosis o fibrosis mínima o portal	79% (19/24)	18% (3/17)
Fibrosis en puente	71% (5/7)	0 (0/5)
Cirrosis	33% (6/18)	20% (1/5)
Pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo		
Sin Fibrosis o fibrosis mínima o portal	31% (9/29)	6% (1/18)
Fibrosis en puente	47% (8/17)	0 (0/9)
Cirrosis	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO durante 12 semanas seguido de placebo durante 4 semanas, en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas;

Placebo/PR48: placebo durante 16 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas

En la tabla 10 se muestran las tasas de RVS según la respuesta en la semana 4 (reducción $< 1 \log_{10}$ o $\geq 1 \log_{10}$ en el ARN-VHC) para los pacientes con respuesta parcial a un tratamiento previo y con respuesta nula a un tratamiento previo en el grupo de T12(ID)/PR.

Tabla 10: Tasas de RVS según la respuesta en la semana 4 (reducción $< 1 \log_{10}$ o $\geq 1 \log_{10}$) en el grupo de T12 (ID)/PR48: Estudio C216		
Respuesta a un tratamiento previo	T12(ID)/PR % (n/N) ^a	
	reducción $< 1 \log_{10}$ en el ARN-VHC en la semana 4	reducción $\geq 1 \log_{10}$ en el ARN-VHC en la semana 4
Pacientes con respuesta parcial al tratamiento	56% (10/18)	63% (17/27)
Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo	15% (6/41)	54% (15/28)

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUI PANG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

^a incluye solo datos de pacientes con ARN-VHC disponible en la semana 4.

085



Estudios 106 y 107

El estudio 106 fue un estudio de fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que no habían respondido a un tratamiento previo con peginterferón alfa-2a y ribavirina o con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Entre los pacientes con recaída previa en el grupo de tratamiento T12/PR24 y con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) a las 4 y 12 semanas de tratamiento, la tasa de RVS fue del 89% (25/28) y la tasa de recaída fue del 7%.

El estudio 107 fue un estudio de extensión abierto en los pacientes tratados en el grupo control (placebo, peginterferón alfa-2a y ribavirina) de un estudio de fase 2 de telaprevir y que no habían conseguido una RVS en el estudio de fase 2. Entre los pacientes con recaída previa en el grupo de tratamiento T12/PR24 y con ARN-VHC indetectable (diana no detectada) en la semana 4 y 12 de tratamiento, la tasa de RVS fue del 100% (24/24).

Uso de peginterferón alfa 2a o 2b

En el estudio C208 de fase 2a, abierto y aleatorizado realizado en pacientes previamente no tratados se compararon dos tipos de peginterferón alfa (2a y 2b).

Todos los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas con INCIVO en combinación con el tratamiento estándar de peginterferón alfa/ribavirina. Se aleatorizó a los pacientes a uno de 4 grupos de tratamiento:

- INCIVO 750 mg cada 8 horas con peginterferón alfa-2a 180 µg/semana y ribavirina 1.000 ó 1.200 mg/día
- INCIVO 750 mg cada 8 horas con peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana y ribavirina 800 ó 1.200 mg/día
- INCIVO 1.125 mg cada 12 horas con peginterferón alfa-2a 180 µg/semana y ribavirina 1.000 ó 1.200 mg/día
- INCIVO 1.125 mg cada 12 horas con peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana y ribavirina 800 ó 1.200 mg/día

El peginterferón alfa-2a/peginterferón alfa-2b y la ribavirina se utilizaron según el prospecto correspondiente. En la semana 12 finalizaba la administración de INCIVO y los pacientes continuaban sólo con el tratamiento estándar. El 73,8% (59/80) de los pacientes en el grupo agregado de peginterferón alfa-2a cumplieron los criterios (ARN-VHC indetectable en la semana 4 y hasta la semana 20) para la reducción de la duración del tratamiento a 24 semanas con peginterferón/ribavirina, frente al 61,7% (50/81) de los pacientes en el grupo agregado de peginterferón alfa-2b.

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

T12/P(2a)R48: INCIVO durante 12 semanas en tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 o 48 semanas

T12/P(2b)R48: INCIVO durante 12 semanas en tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina durante 24 o 48 semanas

^a Intervalo de confianza del 95% para la diferencia era (-10,8, 12,1)

^b El denominador era el número de sujetos con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento

Dr. Luis A. Piiego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Círculo Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILIA S.A. / JANSSEN-CILIA S.A.
FARM. PUE PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1085



Datos de eficacia a largo plazo

Estudio 112 (EXTEND)

Un estudio de seguimiento durante 3 años de los pacientes que consiguieron una RVS con un tratamiento basado en INCIVO reveló que > 99% (122/123) de los pacientes mantuvieron su estado de RVS durante todo el período de seguimiento disponible (mediana de la duración de 22 meses).

Estudios clínicos que han examinado el intervalo QT

En dos estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y fármaco activo para evaluar el efecto sobre el intervalo QT, la administración de telaprevir 750 mg cada 8 horas en monoterapia no se asoció a ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTcF. En uno de esos estudios, se evaluó el tratamiento con 1.875 mg de telaprevir cada 8 horas y el incremento máximo de la media ajustada para el placebo en QTcF fue de 8,0 ms (IC_{90%}: 5,1-10,9). Las concentraciones plasmáticas con la dosis de 1.875 mg de telaprevir cada 8 horas utilizada en este estudio fueron similares a las obtenidas en estudios anteriores realizados en pacientes infectados por el VHC que recibieron telaprevir 750 mg cada 8 horas en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Población pediátrica

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de telaprevir se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes con infección crónica por el VHC. Telaprevir se administra por vía oral con alimentos en comprimidos de 375 mg, 1.125 mg dos veces al día (b.i.d.) durante 12 semanas, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Alternativamente, telaprevir se puede administrar por vía oral con alimentos en comprimidos de 375 mg, dosis de 750 mg cada 8 horas (c8h) durante 12 semanas, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La exposición a telaprevir es mayor cuando se administra conjuntamente con peginterferón alfa y ribavirina que cuando se administra solo.

La exposición a telaprevir es comparable cuando se administra en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina o con peginterferón alfa-2b y ribavirina.

Absorción

Telaprevir se administra por vía oral y se absorbe muy probablemente en el intestino delgado, sin que existan indicios de absorción en el colon. La concentración plasmática máxima tras la administración de una dosis única de telaprevir se alcanza normalmente al cabo de 4 – 5 horas. Los estudios *in vitro* realizados con células humanas Caco-2 han indicado que telaprevir es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P).

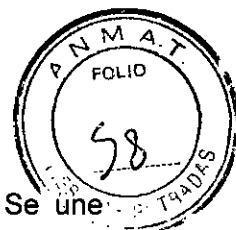
La exposición a telaprevir fue similar independientemente de si la dosis total diaria de 2.250 mg era administrada como 750 mg cada 8 horas (c8h) o como 1.125 mg dos veces al día (b.i.d.).

La exposición a telaprevir aumentó un 20% cuando este medicamento se administró después de una comida calórica rica en grasas (56 g de grasas, 928 kcal) en comparación con su administración después de una comida calórica normal (21 g de grasas, 533 kcal). Cuando se comparó con la administración después de una comida calórica normal, la exposición (AUC) disminuyó en un 73% cuando telaprevir se administró con el estómago vacío, en un 26% cuando se administró después de una comida baja en calorías y rica en proteínas (9 g de grasas, 260 kcal) y en un 39% cuando se administró después de una comida pobre en grasas y baja en calorías (3,6 g de grasas, 249 kcal). Por consiguiente, telaprevir debe tomarse con alimentos.

Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUE PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1085



Distribución

Telaprevir se une a las proteínas del plasma aproximadamente entre un 59% y un 76%. Se une principalmente a la glicoproteína alfa-1 ácida y a la albúmina.

Tras la administración oral, se calculó que el volumen aparente típico de distribución (V_d) era de 252 litros, con una variabilidad interindividual del 72,2%.

Biotransformación

Telaprevir se metaboliza extensamente en el hígado mediante hidrólisis, oxidación y reducción. Se han detectado distintos metabolitos en heces, plasma y orina. Tras la administración de dosis repetidas por vía oral, se observó que los metabolitos principales derivados del telaprevir eran el R-diastereoisómero de telaprevir (30 veces menos activo), el ácido pirazinoico y un metabolito que experimenta reducción en un enlace α -cetoamídico de telaprevir (no activo).

Los estudios *in vitro* realizados con isoformas del citocromo humano recombinante P450 (CYP) indicaron que CYP3A4 era la principal isoforma del CYP responsable del metabolismo mediado por CYP de telaprevir. Estudios *in vitro* que usan aldo-cetorreductasas recombinantes indicaron que éstas y posiblemente otras reductasas son también responsables de la reducción de telaprevir. Otras enzimas proteolíticas también están involucradas en la hidrólisis de telaprevir. Los estudios con supersomas CYP recombinantes humanos indicaron que telaprevir era un inhibidor de CYP3A4 y se observó que producía una inhibición de ese sistema enzimático dependiente del tiempo y de la concentración en microsomas hepáticos humanos. No se observó inhibición relevante por telaprevir de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP2E1 *in vitro*. No se observó *in vitro* ninguna inducción relevante de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, y CYP3A por parte de telaprevir. Con base en los resultados de estudios clínicos de interacción farmacológica, no se puede excluir la inducción de enzimas metabólicas.

Estudios *in vitro* demostraron que telaprevir no es un inhibidor de UGT1A9 o UGT2B7. Estudios *in vitro* con UGT1A3 recombinante sugirieron que telaprevir puede inhibir esta enzima. La relevancia clínica de esto es incierta ya que la administración de telaprevir con una dosis única de buprenorfina, un sustrato parcial de UGT1A3, a sujetos adultos saludables, no resultó en aumentos en las exposiciones a buprenorfina. No se observó *in vitro* ninguna inhibición relevante de alcohol dehidrogenasa por parte de telaprevir.

Transportadores

Estudios *in vitro* demostraron que telaprevir es un inhibidor de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) OATP1B1 y OATP2B1.

No se observó *in vitro* ninguna inhibición relevante del transportador de cationes orgánicos (OCT) OCT2 o del transportador de aniones orgánicos (OAT) OAT1 por parte de telaprevir.

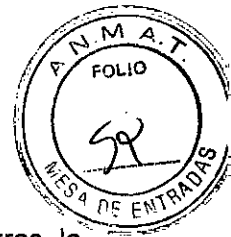
Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de 750 mg de ^{14}C -telaprevir en sujetos sanos, el 90% de la radioactividad total se recuperó en las heces, la orina y el aire espirado en las 96 horas siguientes a su administración. La mediana de la recuperación de la dosis radiactiva administrada fue de aproximadamente el 82% en las heces, el 9% en el aire exhalado y el 1% en la orina. La contribución de ^{14}C -telaprevir y VRT-127394 intactos a la radioactividad total recuperada en las heces fue del 31,8% y del 18,7%, respectivamente.

Tras la administración oral, el aclaramiento aparente total (Cl/F) se estimó en 32,4 l/h con una variabilidad interindividual del 27,2%. La semivida de eliminación media después de la administración oral de dosis únicas de 750 mg de telaprevir varió normalmente entre 4,0 y 4,7 horas. En estado de

Dr. Luis A. Piaggio
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. - JE. PANG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



equilibrio, la semivida efectiva es de unas 9-11 horas.

Linealidad/no linealidad

La exposición (AUC) a telaprevir aumentó ligeramente más que en proporción a la dosis tras la administración de dosis únicas de 375 mg hasta 1.875 mg con alimentos, posiblemente debido a la saturación de las vías metabólicas o de los transportadores de salida.

El aumento de la dosis de 750 mg cada 8 horas a 1.875 mg cada 8 horas en un estudio de dosis múltiples produjo un incremento menor que el proporcional (es decir, aproximadamente el 40%) en la exposición a telaprevir.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se dispone actualmente de datos en la población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal

Se ha evaluado la farmacocinética de telaprevir tras la administración de una dosis única de 750 mg a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) no infectados por el VHC. Los valores medios de C_{max} y AUC de telaprevir fueron un 10% y un 21% mayores, respectivamente, que en sujetos sanos (ver sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Pacientes con insuficiencia hepática

Telaprevir se metaboliza principalmente en el hígado. La exposición en estado estacionario a telaprevir fue un 15% inferior en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, puntuación de 5-6) que en sujetos sanos. La exposición en estado estacionario a telaprevir fue un 46% menor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B, puntuación de 7-9) que en sujetos sanos. No se conoce el efecto en las concentraciones de telaprevir libre (ver secciones POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).

Sexo

Se evaluó el efecto del sexo del paciente en la farmacocinética de telaprevir utilizando la farmacocinética poblacional derivada de los datos de los estudios de fase 2 y 3 realizados con INCIVO. No se observó ningún efecto relevante en función del sexo.

Raza

El análisis de la farmacocinética poblacional de INCIVO en pacientes con infección por el VHC indicó que la exposición a telaprevir era similar en pacientes de raza negra/afro-americanos y caucasianos.

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos disponibles sobre el uso de INCIVO en pacientes ≥ 65 años infectados por el VHC son escasos y no se dispone de datos en pacientes mayores de 70 años.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología y/o farmacología en animales

En ratas y perros, telaprevir produjo una reducción reversible de los parámetros eritrocíticos, acompañada de una respuesta regenerativa. Tanto en ratas como en perros, se observaron elevaciones de AST/ALT en la mayoría de los estudios, de las cuales la elevación de ALT en ratas no se normalizó tras el período de recuperación. Los hallazgos histopatológicos en el hígado fueron similares en los estudios realizados tanto en ratas como en perros y no todos se resolvieron por

Dr. Luis A. Priego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

completo tras el período de recuperación. En ratas (pero no en perros), telaprevir causó cambios degenerativos en los testículos que fueron reversibles y que no afectaron a la fertilidad. En general, los niveles de exposición en relación con los valores humanos fueron bajos en los estudios de farmacología y toxicología realizados en animales.

Alteración de la fertilidad

Telaprevir no tuvo efectos en la fertilidad ni en la fecundidad cuando se evaluó en ratas.

Desarrollo embrionario y fetal

Telaprevir atraviesa la placenta tanto en ratas como en ratones, con una exposición fetal:maternal del 19-50%. Telaprevir no mostró ningún potencial teratógeno en ratas ni en ratones. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario precoz realizado en ratas, se observó un aumento de las concepciones no viables. Las dosis utilizadas en animales no permitieron establecer ningún margen de exposición cuando se compararon con la exposición en humanos.

Excreción en leche

Cuando se administró a ratas en período de lactancia, las concentraciones de telaprevir y de su metabolito principal fueron mayores en la leche que en el plasma. Las crías de ratas expuestas a telaprevir en el útero mostraron un peso corporal normal al nacer. Sin embargo, cuando se alimentaron con la leche de ratas tratadas con telaprevir, la ganancia de peso corporal de las crías fue menor de lo normal (probablemente por rechazar su sabor). Tras el destete, la ganancia de peso corporal de las crías se normalizó.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con INCIVO debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Posología

Se debe administrar 1.125 mg de INCIVO (tres comprimidos de 375 mg recubiertos con película) por vía oral dos veces al día (b.i.d.) con alimentos. Alternativamente, se puede administrar la dosis de 750 mg (dos comprimidos de 375 mg recubiertos con película) por vía oral cada 8 horas (c8h) con alimentos. La dosis diaria total es de 6 comprimidos (2.250 mg). La toma de INCIVO sin alimentos o sin respetar el intervalo entre dosis puede hacer que disminuyan las concentraciones plasmáticas de telaprevir, con la consiguiente reducción de su efecto terapéutico.

INCIVO se debe administrar en combinación con peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina. Por favor, consulte las secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades farmacodinámicas relativas a la selección de peginterferón alfa-2a o -2b. Se debe consultar el Prospecto de peginterferón alfa y ribavirina donde se pueden encontrar instrucciones específicas sobre la posología y forma de administración de estos medicamentos.

Duración del tratamiento - Adultos previamente no tratados y pacientes recaedores tras tratamiento previo:

El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas (ver Figura 1).

- Los pacientes con ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) indetectable (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento sólo con

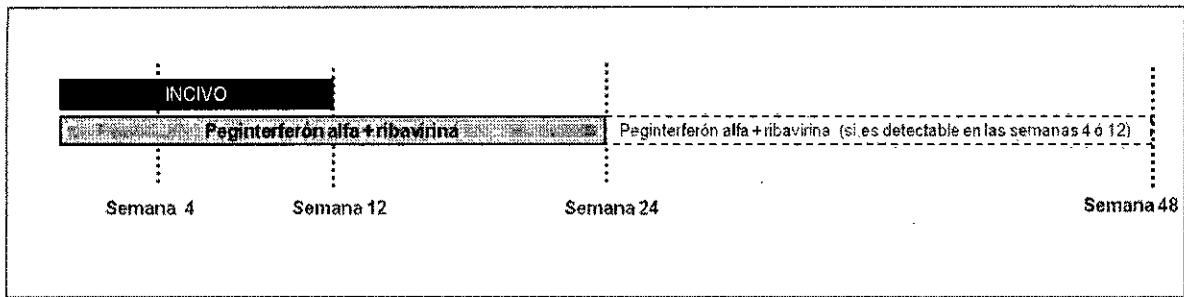
Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1085

- peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 28 semanas.
- Los pacientes con ARN-VHC detectable en las semanas 4 ó 12 deben recibir otras 36 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas.
- En todos los pacientes con cirrosis, con independencia de que el ARN-VHC sea o no indetectable en las semanas 4 ó 12, se recomiendan 36 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Figura 1: Duración del tratamiento en pacientes previamente no tratados y en pacientes recaedores tras tratamiento previo



Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento. En los estudios de Fase 3, se utilizó el exámen de COBAS® TaqMan® (versión 2.0) para determinar si los niveles de RNA de HCV eran indetectables (diana no detectada) (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Los niveles detectables de ARN-VHC por debajo del límite inferior de cuantificación del estudio no se deben utilizar como un sustituto de "indetectable" (diana no detectada), a la hora de tomar decisiones sobre la duración del tratamiento, dado que esto puede conducir a una duración insuficiente del tratamiento y el aumento de las tasas de recaídas. Ver en la tabla 10 las recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina.

Pacientes sin tratamiento previo con cirrosis con niveles indetectables de ARN-VHC (diana no detectada) en las semanas 4 y 12 del tratamiento de combinación TELAPREVIR se pueden beneficiar de un período adicional de 36 semanas de peginterferón alfa y ribavirina (48 semanas en total) (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Duración del tratamiento - Adultos previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo:

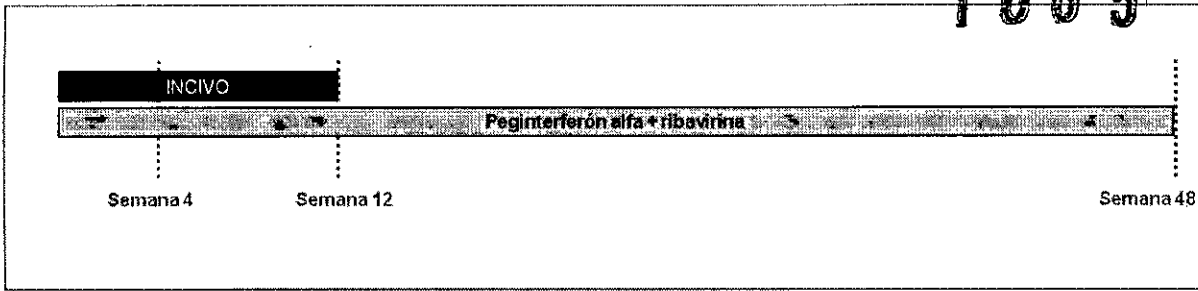
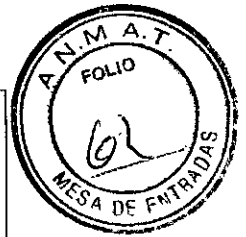
El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas, seguido de un tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina (sin INCIVO) hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (ver Figura 2).

Figura 2: Duración del tratamiento en pacientes previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo

Dr. Luis A. Priego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM - LEE PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

AS



Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12. Ver en la tabla 12 las recomendaciones para la interrupción del Tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina.

Todos los pacientes

Es muy poco probable que los pacientes con respuesta viral insuficiente consigan una respuesta viral sostenida (RVS), por lo que se recomienda interrumpir todo el tratamiento (INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina) si el ARN-VHC es > 1.000 UI/ml en la semana 4 o en la semana 12 (ver tabla 12).

Tabla 12: Recomendaciones para la interrupción del Tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina

Medicamentos	ARN-VHC > 1.000 UI/ml en la semana 4 de tratamiento ^a	ARN-VHC > 1.000 UI/ml en la semana 12 de tratamiento ^a
INCIVO	Interrupción definitiva	Tratamiento con INCIVO Completado
Peginterferón alfa y Ribavirina	Interrupción definitiva	

^a el tratamiento con TELAPREVIR, peginterferón alfa y ribavirina. Estas pautas pueden no responder de manera similar, cuando un tratamiento preliminar con peginterferón alfa y ribavirina se ha utilizado antes de iniciar la terapia de TELAPREVIR

En estudios de fase 3, ninguno de los pacientes con ARN-VHC > 1.000 UI/ml en la semana 4 o en la semana 12 alcanzaron una RVS con el tratamiento continuado de peginterferón alfa y ribavirina. En los estudios de fase 3 en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo, 4/16 (25%) de los pacientes con niveles de ARN-VHC entre 100 UI/ml y 1.000 UI/ml a la semana 4 alcanzaron una RVS. Entre los pacientes con ARN-VHC entre 100 UI/ml y 1.000 UI/ml a la semana 12, 2/8 (25%) alcanzaron una RVS.

En pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo, se debe considerar la posibilidad de realizar una medición adicional de ARN-VHC entre las semanas 4 y 12. Si la concentración de ARN-VHC es > 1.000 UI/ml, se debe interrumpir la administración de INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina.

En los pacientes que reciban un total de 48 semanas de tratamiento, se debe interrumpir la administración de peginterferón alfa y ribavirina si el ARN-VHC es detectable en la semana 24 o la semana 36.

INCIVO se debe tomar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para evitar el fracaso del tratamiento.

Para evitar el fracaso del tratamiento, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de INCIVO.

Si el tratamiento con INCIVO se tiene que interrumpir por reacciones adversas a la medicación o por una respuesta viral insuficiente, no se debe reiniciar más adelante.

Dr. Luis A. Pilego
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. HUE PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

Consulte en los respectivos prospectos de peginterferón alfa y ribavirina las recomendaciones relativas a la modificación de la dosis, la interrupción temporal o definitiva del tratamiento o su reanudación con esos medicamentos (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).

Cuando se administra dos veces al día (b.i.d.), en caso de que se pierda una dosis de INCIVO sin que hayan transcurrido 6 horas desde el momento en que tocaba tomarla, se indicará a los pacientes que tomen la dosis prescrita de INCIVO lo antes posible con alimentos. En el caso de que hayan transcurrido 6 horas o más, el paciente no debe tomar la dosis omitida, sino la dosis siguiente a la hora habitual.

Cuando se administra cada 8 horas (c8h), en caso de que se pierda una dosis de INCIVO sin que hayan transcurrido 4 horas desde el momento en que tocaba tomarla, se indicará a los pacientes que tomen la dosis prescrita de INCIVO con alimentos lo antes posible. En el caso de que hayan transcurrido 4 horas o más, el paciente no deberá tomar la dosis omitida, sino la dosis siguiente a la hora habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No existen datos clínicos sobre el uso de INCIVO en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). En pacientes sin infección por VHC e insuficiencia renal grave, no se observó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición a telaprevir (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Por consiguiente, no se recomienda ajustar la dosis de INCIVO en pacientes con VHC e insuficiencia renal.

No hay datos disponibles sobre el uso de INCIVO en pacientes en hemodiálisis.

Ver también el prospecto de ribavirina en lo que respecta a los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

INCIVO no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C, puntuación ≥ 7) o enfermedad hepática descompensada (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). No se requiere modificar la dosis de INCIVO en pacientes con hepatitis C e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, puntuación de 5-6).

Consulte también los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina, ambos contraindicados cuando la puntuación de Child-Pugh es ≥ 6 .

Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de INCIVO en pacientes ≥ 65 años infectados por el VHC son escasos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de INCIVO en niños < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Se debe indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros (es decir, sin masticarlos, partirlos o disolverlos).

Dr. Luis A. Priego
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARMACEUTICALS PANG TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

TELAPREVIR es un fuerte inhibidor de CYP3A. Está contraindicada la administración concomitante con principios activos que son altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y que, en concentraciones plasmáticas altas, se asocian a acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (rango terapéutico estrecho). Estos principios activos son alfuzosina, amiodarona, bepridilo, quinidina, flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, rifampicina, simvastatina, atorvastatina, sildenafil o tadalafilo (sólo cuando se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar) y midazolam o triazolam por vía oral.

Está contraindicada la administración concomitante con cualquier antiarrítmico de Clase Ia o III, salvo lidocaína intravenosa (ver sección Interacciones medicamentosas).

Está contraindicada la administración concomitante de INCIVO con principios activos que sean inductores potentes del CYP3A, como rifampicina, Hipérico (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoína y fenobarbital y que, por tanto, puedan reducir la exposición y la eficacia de INCIVO.

Consulte la lista de contraindicaciones en el prospecto de peginterferón alfa y ribavirina, puesto que INCIVO se debe usar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Se han reportado reacciones cutáneas serias fatales y no fatales, incluyendo **Síndrome de Stevens-Johnson**, Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia (**Síndrome DRESS**) y necrosis epidérmica tóxica (NET) en pacientes tratados con el tratamiento combinado con INCIVO. Los casos fatales han sido reportados en pacientes con rash progresivo y síntomas sistémicos que continuaron recibiendo el tratamiento combinado con INCIVO luego de que una reacción cutánea seria fue identificada. En caso de reacciones cutáneas serias, incluyendo rash con síntomas sistémicos o un rash progresivo severo, INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina deben ser discontinuados inmediatamente. Debe considerarse la discontinuación de otros medicamentos con asociación conocida a reacciones cutáneas serias. Los pacientes deben ser derivados inmediatamente para atención médica urgente.

Reacciones cutáneas severas y rash Se han reportado reacciones cutáneas severas, que amenazan potencialmente la vida y fatales, incluyendo necrosis epidérmica tóxica (NET), durante el tratamiento combinado con INCIVO (ver sección Reacciones adversas). Se han notificado casos mortales en pacientes que presentaron una reacción cutánea progresiva y síntomas sistémicos y que continuaron recibiendo el tratamiento combinado con INCIVO después de haber identificado la reacción cutánea grave.

En estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, se observó la aparición de exantema grave (principalmente eczematoso, pruriginoso y que afectaba a más del 50% de la superficie corporal) en el 4,8% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO, en comparación con el 0,4% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

El 5,8% de los pacientes interrumpieron únicamente INCIVO debido a exantema y el 2,6% de los pacientes interrumpieron todo el tratamiento combinado incluido INCIVO por eventos de exantema, en comparación con ninguno de los que recibieron solamente peginterferón y ribavirina.

Dr. Luis A. Piaggio
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI BANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

11085



En estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, el 0,4% de los pacientes presentaron una sospecha de Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia (**Síndrome DRESS**). En la experiencia clínica con INCIVO, menos del 0,1% de los pacientes presentaron **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)**. Todas estas reacciones se resolvieron al interrumpir el tratamiento.

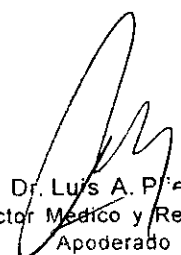
El síndrome DRESS se presenta como un exantema cutáneo asociado a eosinofilia y uno o más de los signos siguientes: fiebre, linfadenopatía, edema facial y afección de órganos internos (hepática, renal, pulmonar). Puede aparecer en cualquier momento una vez iniciado el tratamiento, aunque en la mayoría de los casos aparece entre seis y diez semanas después del inicio del tratamiento con INCIVO.


Los médicos que prescriban INCIVO se deben asegurar que los pacientes estén debidamente informados del riesgo de exantema grave así como sobre la necesidad de consultar con su médico de inmediato si presentan un nuevo exantema o un empeoramiento del exantema ya existente. Se debe vigilar la progresión de cualquier exantema hasta su resolución. El exantema puede tardar varias semanas en desaparecer. Se deben usar con precaución otros medicamentos asociados con reacciones cutáneas graves durante la administración de INCIVO en tratamiento combinado para evitar posibles confusiones en cuanto a qué medicamento podría estar contribuyendo a una reacción cutánea grave. En el caso que aparezca una reacción cutánea grave, se debe valorar la interrupción de aquellos medicamentos en los que sea conocida su asociación con reacciones cutáneas graves.

Para más información sobre el exantema leve o moderado, vea sección REACCIONES ADVERSAS.

En la tabla siguiente se resumen las recomendaciones para el seguimiento de las reacciones cutáneas y la interrupción del tratamiento con INCIVO, ribavirina y peginterferón alfa:

Extensión y signos de las reacciones cutáneas	Recomendaciones para el seguimiento de las reacciones cutáneas y la interrupción de INCIVO, Ribavirina y Peginterferón alfa si aparece un exantema grave
Exantema leve: erupción cutánea localizada y/o erupción cutánea con una distribución limitada (incluso en varios sitios aislados del cuerpo)	Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema.


 Dr. Luis A. P. P. P.
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
 FARM. HWEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

AS



<p>Exantema moderado: Exantema difuso con afectación de ≤ 50% de la superficie corporal</p>	<p>Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema. Valorar la consulta con un dermatólogo.</p> <p>Si el exantema moderado progresa, se debe considerar la interrupción permanente de INCIVO. Si el exantema no mejora en los 7 días siguientes a la interrupción de INCIVO, se debe interrumpir la ribavirina. Puede que sea necesario interrumpir ribavirina antes de lo previsto si el exantema empeora a pesar de interrumpir telaprevir. Se puede mantener el peginterferón alfa salvo que su interrupción esté médicamente justificada.</p> <p>En presencia de exantema moderado que progresa a grave (≥ 50% de la superficie corporal), se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con INCIVO (ver más abajo).</p>
<p>Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a las del síndrome de Steven Johnson (SSJ)</p>	<p>Interrupción definitiva e inmediata de la administración de INCIVO. Se recomienda consultar con un dermatólogo.</p> <p>Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema.</p> <p>Se puede seguir administrando peginterferón alfa y ribavirina. Si no se observa una mejoría en los 7 días siguientes a la interrupción de INCIVO, se debe considerar la interrupción o suspensión secuencial o simultánea de ribavirina y/o peginterferón alfa. Si está médicamente justificado, puede que sea necesaria la interrupción o suspensión de peginterferón alfa y ribavirina antes de lo previsto.</p>
<p>Reacciones cutáneas graves que incluyen exantema con síntomas sistémicos, exantema grave progresivo, sospecha o diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme</p>	<p>Interrupción definitiva e inmediata de INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina. Se debe consultar con un dermatólogo.</p>

Una vez retirado el tratamiento con INCIVO, no se debe reanudar más adelante. En el prospecto de peginterferón alfa y ribavirina se indican las reacciones cutáneas graves asociadas a estos medicamentos.

Anemia

En estudios clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo, la incidencia global y la gravedad de la anemia fueron mayores con el tratamiento combinado con INCIVO que solo con peginterferón alfa y ribavirina. Se observaron valores de hemoglobina < 10 g/dl en el 34% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 14% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

Dr. Luis A. Piaggio
 Director Médico y Regulatorio
 Aprobado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARMACIA PANG TSANG
 COORDINADORA TÉCNICA



Se observaron valores de hemoglobina $< 8,5$ g/dl en el 8% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 2% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. Los niveles de hemoglobina descienden en las primeras 4 semanas de tratamiento y alcanzan sus valores más bajos al final del período de administración de INCIVO. Los valores de hemoglobina aumentan gradualmente después de finalizar la administración de INCIVO.

Se debe controlar periódicamente la hemoglobina antes y durante el tratamiento combinado con INCIVO (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES, Pruebas de laboratorio).

Consulte en el prospecto de ribavirina las recomendaciones para la reducción de la dosis en pacientes con anemia. Si se retira definitivamente la ribavirina en estos pacientes, se debe suspender también de forma permanente el tratamiento con INCIVO. Si la anemia obliga a interrumpir el tratamiento con INCIVO, esos pacientes podrán seguir recibiendo tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina. El tratamiento con ribavirina se puede reanudar siguiendo las recomendaciones para la modificación de la dosis de este medicamento. No se puede reducir la dosis de INCIVO, ni reanudar su administración después de haberla suspendido.

Embarazo y requisitos de anticoncepción

Debido a que INCIVO se tiene que utilizar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, las contraindicaciones y advertencias aplicables a estos dos medicamentos son aplicables al tratamiento combinado.

Se han observado efectos teratogénicos y/o embriocidas relevantes en todas las especies animales expuestas a ribavirina y, por tanto, se deben adoptar precauciones extremas para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas femeninas de los pacientes varones.

Las mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas, así como los pacientes varones y sus parejas femeninas, deben utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con INCIVO y después de haberlo finalizado, tal y como se recomienda en el prospecto de ribavirina y se describe a continuación.

Los anticonceptivos hormonales se pueden mantener, pero pueden no ser fiables durante la administración de INCIVO y hasta dos meses después de haber finalizado el tratamiento con INCIVO (ver sección Interacciones medicamentosas). Durante ese tiempo, las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos no hormonales. Dos meses después de finalizar el tratamiento con INCIVO, los anticonceptivos hormonales volverán a ser adecuados como uno de los dos métodos anticonceptivos eficaces requeridos.

Para más información, ver secciones Interacciones medicamentosas y Fertilidad, embarazo y lactancia.

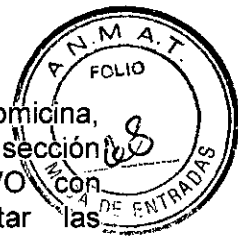
Sistema cardiovascular

Los resultados de un estudio realizado en voluntarios sanos indican un efecto modesto de telaprevir administrado en dosis de 1.875 mg cada 8 horas sobre el intervalo QTcF, con un incremento medio máximo ajustado para el placebo de 8,0 ms (IC_{90%}: 5,1-10,9) (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). La exposición a esta dosis fue equivalente a la exposición en pacientes infectados por el VHC que recibían una dosis de 750 mg de INCIVO cada 8 horas en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La posible importancia clínica de estos resultados es incierta.

Se recomienda precaución cuando se prescriba INCIVO en combinación con medicamentos que

Dr. Luis A. Riego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



prolongan el intervalo QT y que son sustratos del CYP3A, como eritromicina, claritromicina, telitromicina, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, tacrolimus o salmeterol (Ver sección Interacciones medicamentosas). Debe evitarse la administración conjunta de INCIVO con domperidona (ver sección Interacciones medicamentosas). INCIVO puede aumentar las concentraciones de otros medicamentos administrados conjuntamente y aumentar con ello el riesgo de reacciones adversas cardíacas asociadas a ellos. Si se considera estrictamente necesaria la administración conjunta de estos medicamentos con INCIVO, se recomienda realizar un seguimiento clínico que incluya evaluaciones ECG. Ver también en la sección CONTRAINDICACIONES los medicamentos que están contraindicados con INCIVO.

El uso de INCIVO se debe evitar en los pacientes con prolongación congénita del intervalo QT, o antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QT o muerte súbita. Si se considera estrictamente necesario el tratamiento con INCIVO en estos pacientes, se recomienda una estrecha vigilancia clínica que incluya evaluaciones ECG.

INCIVO se debe utilizar con precaución en pacientes con:

- antecedentes de prolongación congénita del intervalo QT;
- bradicardia clínicamente importante (frecuencia cardíaca persistentemente < 50 latidos por minuto);
- antecedentes de insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda;
- necesidad de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, pero cuyo metabolismo no depende principalmente del CYP3A4 (como metadona, ver sección interacciones medicamentosas).

Se recomienda un seguimiento médico estrecho de estos pacientes, que incluya evaluaciones ECG. Si se considera necesario, se deben vigilar y corregir las posibles alteraciones electrolíticas (como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia) antes y durante el tratamiento con INCIVO.

Pruebas de laboratorio

Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12 y cuando esté clínicamente indicado (ver también las recomendaciones para la interrupción de INCIVO, sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Antes de iniciar el tratamiento combinado con INCIVO, se realizarán en todos los pacientes las siguientes pruebas de laboratorio (recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria, electrólitos, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, TSH, ácido úrico).

A continuación se indican los valores basales recomendados para iniciar el tratamiento combinado con INCIVO:

- Hemoglobina: ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (varones)
- Recuento de plaquetas $\geq 90.000/mm^3$
- Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/mm^3$
- Función tiroidea debidamente controlada (TSH)
- Aclaramiento de creatinina calculado ≥ 50 ml/min
- Potasio $\geq 3,5$ mmol/l

Se recomienda realizar hemogramas (incluida la fórmula leucocitaria) en las semanas 2, 4, 8 y 12 y cuando esté clínicamente justificado.

Se recomienda realizar evaluaciones bioquímicas (electrólitos, creatinina sérica, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, TSH) con la misma frecuencia que las evaluaciones hematológicas o cuando

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen-Cilag Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



esté clínicamente justificado (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Consultar el prospecto de peginterferón alfa y ribavirina, incluidos los requisitos sobre pruebas de embarazo (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Uso de INCIVO en combinación con peginterferón alfa-2b

Todos los estudios de fase 3 se realizaron con peginterferón alfa-2a en combinación con INCIVO y ribavirina. No hay datos del uso de INCIVO en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes previamente tratados y hay datos escasos en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo. Los pacientes *naïve* tratados con peginterferón alfa-2a/ribavirina (n= 80) o peginterferón alfa-2b/ribavirina (n= 81) en combinación con INCIVO, en un estudio abierto, tuvieron tasas de RVS comparables. Sin embargo, los pacientes tratados con peginterferón alfa-2b experimentaron con más frecuencia un rebrote viral, y tuvieron menos posibilidades de cumplir los criterios establecidos para acortar la duración total del tratamiento (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Consideraciones generales

INCIVO no se debe administrar en monoterapia y solo se debe prescribir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento con INCIVO es conveniente consultar el prospecto de peginterferón alfa y ribavirina.

No se dispone de datos clínicos de retratamiento de los pacientes que no han respondido a un tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Respuesta viral insuficiente

En pacientes con una respuesta viral insuficiente se debe interrumpir el tratamiento (ver secciones POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES, Pruebas de laboratorio).

Uso de INCIVO para el tratamiento de otros genotipos del VHC

No existen datos clínicos suficientes para justificar el tratamiento de pacientes con genotipos del VHC distintos al 1. Por consiguiente, no se recomienda el uso de INCIVO en pacientes con infección por el VHC con otros genotipos distintos al 1.

Insuficiencia renal

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) ni en pacientes en hemodiálisis. Ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES, Pruebas de laboratorio. Consultar también el prospecto de ribavirina para pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCL) < 50 ml/min (ver también sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y Propiedades farmacocinéticas).

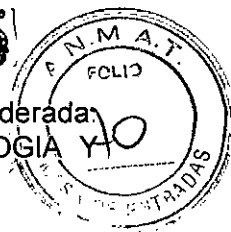
Insuficiencia hepática

INCIVO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, puntuación de ≥ 10) o enfermedad hepática descompensada, por lo que no se recomienda su administración a esas poblaciones.

INCIVO no se ha estudiado en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B, puntuación de 7-9). En pacientes sin infección por VHC y con insuficiencia hepática moderada, se observó una exposición reducida a telaprevir. No se ha determinado la dosis adecuada

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG-FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



de INCIVO en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C con insuficiencia hepática moderada. Por consiguiente, no se recomienda INCIVO en esos pacientes (ver secciones POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades farmacocinéticas).

Consultar el prospecto de peginterferón alfa y ribavirina, los dos medicamentos que deben administrarse junto con INCIVO.

Pacientes receptores de trasplantes de órganos

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento con INCIVO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina de pacientes antes, durante o después de recibir un trasplante de hígado o de otros órganos (ver también la sección Interacciones medicamentosas, Inmunosupresores).

Coinfección por VHC/VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)

INCIVO en combinación con peginterferón y ribavirina fue evaluado en 60 sujetos infectados con VIH, nunca tratados para VHC que no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral para el VIH o que estaban recibiendo tratamiento con efavirenz o atazanavir/ritonavir (ATV/rtv) en combinación con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina o lamivudina. Consulte la sección Interacciones medicamentosas, Reacciones Adversas y Propiedades farmacodinámicas.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

No existen datos sobre el uso de INCIVO en pacientes con coinfección por VHC/VHB.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de INCIVO en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Enfermedad tiroidea

El aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) puede ocurrir durante el tratamiento combinado con INCIVO, lo cual puede indicar un empeoramiento o recurrencia de un hipotiroidismo pre-existente o previo, o bien hipotiroidismo de nueva aparición (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Los niveles de TSH se deben medir antes y durante el tratamiento combinado con INCIVO y tratados como sea clínicamente apropiado, incluyendo posibles ajustes en el tratamiento sustitutivo en pacientes con hipotiroidismo pre-existente (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES, Pruebas de laboratorio).

Información importante sobre algunos de los componentes de INCIVO

Este medicamento contiene 2,3 mg de sodio por comprimido, lo que deben tener en cuenta los pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Telaprevir se metaboliza en el hígado por el CYP3A y es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Otras enzimas están también involucradas en el metabolismo. La administración conjunta de INCIVO y medicamentos inductores del CYP3A y/o la glicoproteína-P puede reducir las concentraciones plasmáticas de telaprevir. La administración conjunta de INCIVO y medicamentos inhibidores de CYP3A y/o la glicoproteína P puede aumentar las concentraciones plasmáticas de telaprevir. La administración de INCIVO puede aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos del CYP3A o de la glicoproteína P y, de ese modo, aumentar o prolongar su efecto terapéutico y la aparición de reacciones adversas.

Estudios *in vitro* demostraron que telaprevir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de



Dr. Luis A. Priego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUE PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



1085

aniones orgánicos (OATP), OATP1B1 y OATP2B1, pero es un inhibidor de estos transportadores. Por lo tanto, la administración concomitante de INCIVO y sustratos de OATP (e.g., fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, y repaglinida) deberá tomarse con precaución.

Estudios *in vitro* que evalúan la inducción potencial *in situ* indican que telaprevir no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, y CYP3A. Sin embargo, tras considerar los resultados de los estudios clínicos de interacción entre medicamentos, no se puede descartar la inducción por telaprevir de enzimas metabólicas.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Contraindicaciones de uso concomitante (ver sección CONTRAINDICACIONES)

INCIVO no se debe administrar conjuntamente con otros principios activos que sean altamente dependientes del CYP3A para su aclaramiento y que puedan producir acontecimientos graves y/o potencialmente mortales si alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas como arritmia cardíaca (p. ej., amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, flecainida, pimozida, propafenona, quinidina, terfenadina), vasoespasmos o isquemia periférica (p. ej., dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) o miopatía, incluida rabiomólisis (p. ej., lovastatina, simvastatina, atorvastatina) o sedación más profunda o prolongada o depresión respiratoria (p. ej., triazolam o midazolam por vía oral) o hipotensión o arritmia cardíaca (p. ej., alfuzosina, sildenafil, tadalafil para la hipertensión arterial pulmonar).

No se debe administrar INCIVO conjuntamente con ningún antiarrítmico de Clase Ia o III.

Rifampicina

La rifampicina reduce el AUC plasmático de telaprevir aproximadamente en un 92%. Por consiguiente, no se debe administrar INCIVO conjuntamente con rifampicina.

Hipérico (Hypericum perforatum) o Hierba de San Juan

Las concentraciones plasmáticas de telaprevir se pueden reducir cuando se administra al mismo tiempo que Hipérico o Hierba de San Juan, una planta medicinal (*Hypericum perforatum*). Por tanto, no se pueden administrar medicamentos a base de plantas que contengan Hipérico en combinación con INCIVO.

Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital

La administración conjunta con inductores puede conducir a una menor exposición de telaprevir con el riesgo de disminuir la eficacia. Los inductores potentes de CYP3A, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, están contraindicados (ver sección CONTRAINDICACIONES).

Inductores del CYP3A leves y moderados

Los inductores leves y moderados del CYP3A se deben evitar, particularmente en pacientes que son previamente no respondedores (respondedores parciales o respondedores nulos a peginterferón alfa/ribavirina), a menos que existan recomendaciones específicas de dosis (ver Tabla 13).

Otras combinaciones

La tabla 13 contiene recomendaciones posológicas basadas en las interacciones de otros medicamentos con INCIVO. Estas recomendaciones se basan o en estudios de interacciones farmacológicas (indicados con *) o en las interacciones esperadas debido a la magnitud prevista de la interacción y la posibilidad de reacciones adversas graves o pérdida de eficacia. La mayoría de los estudios de interacción entre medicamentos se han realizado con dosis de telaprevir de 750 mg cada 8

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Citag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. F. L. P. NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



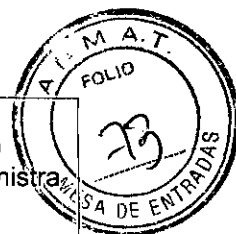
horas (c8h). Dado que la pauta de 1.125 mg dos veces al día resulta en la misma dosis diaria con similar exposición a telaprevir, es previsible que las interacciones asociadas a medicamentos sean similares.

La dirección de la flecha (↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios) que aparece junto a cada parámetro farmacocinético indica si el intervalo de confianza del 90% del cociente de medias geométricas está dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del intervalo 80-125%.

Tabla 13: INTERACCIONES Y RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Efecto en la concentración de INCIVO o de la medicación concomitante y posible mecanismo	Comentario clínico
ANALGÉSICOS		
alfentanil fentanil	↑ alfentanil ↑ fentanil	Vigilancia cuidadosa de los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria) cuando se co-administra telaprevir con alfentanil o fentanil, incluidas las preparaciones de liberación prolongada transdérmica o transmucosa de fentanilo.
ANTIARRÍTMICOS		
lidocaína (por vía sistémica)	↑ lidocaína inhibición del CYP3A	Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente cuando se administre lidocaína intravenosa para el tratamiento de la arritmia ventricular aguda.
digoxina*	↑ digoxina AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) efecto en el transporte mediado por gp-P en el intestino	Inicialmente se debe prescribir la dosis más baja de digoxina. Se deben supervisar las concentraciones plasmáticas de digoxina y ajustar en consecuencia la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
ANTIBACTERIANOS		
claritromicina eritromicina telitromicina troleandomicina	↑ telaprevir ↑ antibacterianos inhibición del CYP3A	Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente cuando se administre un antibacteriano concomitantemente con INCIVO. Se ha observado prolongación del intervalo QT y <i>Torsade de Pointes</i> con claritromicina y eritromicina. Se ha observado prolongación del intervalo QT con telitromicina (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
ANTICOAGULANTES		

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

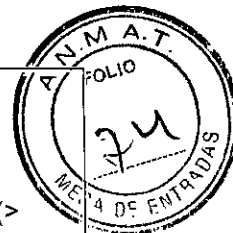
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. H. E. P. N. G. TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



warfarina	↑ o ↓ warfarina modulación de enzimas metabólicas	Se recomienda supervisar el cociente internacional normalizado (RIN) cuando la warfarina se administra conjuntamente con telaprevir.
dabigatrán	↑ dabigatrán ↔ telaprevir efecto en el transporte mediado por gp-P en el intestino	Se recomienda precaución y un seguimiento analítico y clínico.
ANTIPILEPTICOS		
carbamazepina fenobarbital fenitoína	↓ telaprevir ↑ carbamazepina ↑ o ↓ fenitoína ↑ o ↓ fenobarbital inducción del CYP3A por acción de los antiepilépticos, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	La administración conjunta con estos agentes está contraindicada.
ANTIDEPRESIVOS		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mecanismo desconocido	Relevancia clínica desconocida. Es posible que haya que aumentar la dosis cuando se combina con telaprevir.
trazodona	↑ trazodona inhibición del CYP3A	La administración concomitante puede dar lugar a la aparición de acontecimientos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Se recomienda precaución cuando se administre trazodona conjuntamente con telaprevir, y debe considerarse una dosis menor de trazodona.
ANTIEMÉTICOS		
domperidona	↑ domperidona inhibición del CYP3A	Se debe evitar la administración conjunta de domperidona con INCIVO (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
ANTIMICÓTICOS		

Dr. Luis A. P. P. P.
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

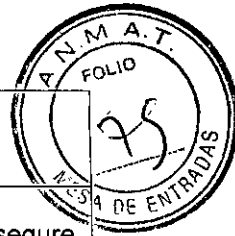
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. FUE PANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



<p>ketoconazol* itraconazol posaconazol voriconazol</p>	<p>↑ ketoconazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p> <p>↑ ketoconazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p> <p>↑ telaprevir (con ketoconazol 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ o ↓ voriconazol</p> <p>Inhibición del CYP3A. Debido a las distintas enzimas que participan en el metabolismo del voriconazol, es difícil predecir la interacción con telaprevir.</p>	<p>Cuando sea necesaria su administración conjunta, no se recomienda la administración de dosis altas de itraconazol (> 200 mg/día) ni de ketoconazol (> 200 mg/día). Se recomienda precaución y un seguimiento clínico del paciente con itraconazol, posaconazol y voriconazol. Se ha descrito prolongación del intervalo QT y <i>Torsade de Pointes</i> con voriconazol y posaconazol. Se ha descrito prolongación del intervalo QT con ketoconazol (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). No se debe administrar voriconazol a pacientes que estén recibiendo telaprevir, salvo que la relación beneficio-riesgo justifique su empleo.</p>
ANTIGOTOSOS		
<p>colchicina</p>	<p>↑ colchicina inhibición del CYP3A</p>	<p>Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben de tomar colchicina con INCIVO, debido al riesgo de toxicidad de colchicina. En los pacientes con función renal y hepática normal, se recomienda la interrupción del tratamiento con colchicina, o bien seguir un curso limitado de tratamiento con colchicina a dosis reducidas.</p>
ANTIMICOBACTERIANOS		
<p>rifabutina</p>	<p>↓ telaprevir ↑ rifabutina inducción del CYP3A por acción de rifabutina, inhibición del CYP3A por acción de telaprevir</p>	<p>Telaprevir puede ser menos eficaz debido a concentraciones disminuidas. No se recomienda el uso concomitante de rifabutina y telaprevir.</p>
<p>rifampicina*</p>	<p>↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicina inducción del CYP3A por acción de las rifampicina, inhibición del CYP3A por acción de telaprevir</p>	<p>La administración conjunta de rifampicina con telaprevir está contraindicada.</p>
BENZODIAZEPINAS		

Dr. Luis A. P...
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. F. J. PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

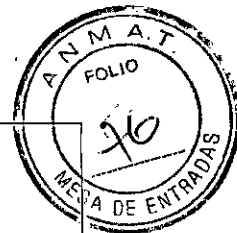


alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Relevancia clínica desconocida.
midazolam administrado por vía parenteral *	↑ midazolam (intravenoso) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	La administración conjunta se debe hacer en un contexto que asegure la supervisión clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam administrada por vía parenteral, sobre todo si se administra más de una única dosis de midazolam. La administración conjunta de midazolam o triazolam por vía oral y telaprevir está contraindicada.
midazolam oral*	↑ midazolam (por vía oral) AUC 8,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,86 (2,52-3,25)	
triazolam oral	↑ triazolam inhibición del CYP3A	
zolpidem (sedante no benzodiazepínico)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mecanismo desconocido	Relevancia clínica desconocida. Es posible que haya que aumentar la dosis de zolpidem para mantener la eficacia.
ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO		
amlodipino*	↑ amlodipino AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) inhibición del CYP3A	Se debe usar con precaución y considerar una reducción de la dosis de amlodipino. Se recomienda supervisión clínica.
diltiazem felodipino nicardipino nifedipino nisoldipino verapamilo	↑ antagonistas de los canales de calcio inhibición del CYP3A y/o efecto en el transporte mediado por P-gp en el intestino	Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente.
CORTICOESTEROIDES		
sistémicos dexametasona	↓ telaprevir inducción del CYP3A	El uso concomitante puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico de telaprevir. Por lo tanto, se recomienda usar con precaución esta combinación o considerar otras alternativas.
inhalado/nasal fluticasona budesonida	↑ fluticasona ↑ budesonida inhibición del CYP3A	No se recomienda la administración concomitante de fluticasona o budesonida con telaprevir, a menos que el posible efecto beneficioso para el paciente sea mayor que el riesgo de efectos adversos de los corticoides sistémicos.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		

Dr. Luis A. Xeliegb
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. FLE. PANG TSANG
COORD. RECTORA TÉCNICA

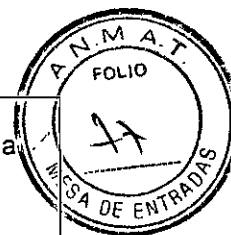
0851



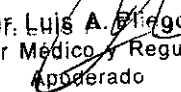
bosentán	<p>↑ bosentán ↓ telaprevir inducción de CYP3A por acción del bosentán, inhibición del CYP3A por acción de telaprevir</p>	Se recomienda precaución y supervisión clínica.
ANTIRRETROVIRALES: INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs)		
atazanavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C_{max} 0,79 (0,74-0,84) C_{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,43) C_{max} 0,85 (0,73-0,98) C_{min} 1,85 (1,40-2,44) inhibición del CYP3A por acción de telaprevir</p>	Se recomienda un seguimiento clínico y analítico por si aparece hiperbilirrubinemia (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
darunavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C_{max} 0,64 (0,61-0,67) C_{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C_{max} 0,60 (0,56-0,64) C_{min} 0,58 (0,52-0,63) mecanismo desconocido</p>	No se recomienda la administración concomitante de darunavir/ritonavir con telaprevir (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES)
fosamprenavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) mecanismo desconocido</p>	No se recomienda la administración simultánea de fosamprenavir/ritonavir con telaprevir (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
lopinavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C_{max} 0,47 (0,41-0,52) C_{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinavir AUC 1,06 (0,96-1,17) C_{max} 0,96 (0,87-1,05) C_{min} 1,14 (0,96-1,36) mecanismo desconocido</p>	No se recomienda la administración simultánea de lopinavir/ritonavir con telaprevir (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
ANTIRRETROVIRALES: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		


Dr. Luis A. Biego
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



efavirenz*	<p>↓ telaprevir 1.125 mg cada 8 horas (relativo a 750 mg cada 8 horas) AUC 0,82 (0,73-0,92) C_{max} 0,86 (0,76-0,97) C_{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efavirenz (+ TVR 1.125 mg cada 8 horas) AUC 0,82 (0,74-0,90) C_{max} 0,76 (0,68-0,85) C_{min} 0,90 (0,81-1,01) inducción del CYP3A por acción del efavirenz</p>	<p>Si se administra conjuntamente, se debe utilizar telaprevir 1.125 mg cada 8 horas (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).</p>
etravirina*	<p>↓ telaprevir 750 mg c/8hs AUC 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 c/8hs) AUC 0.94 (0.85-1.04) C_{max} 0.93 (0.84-1.03) C_{min} 0.97 (0.86-1.10)</p>	<p>En un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos en que telaprevir fue co-administrado con etravirina, la exposición en estado estacionario de etravirina se incrementó en un 16%; Esta diferencia no se considera clínicamente relevante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la exposición de etravirina. Si se administran simultáneamente, ningún ajuste de dosis es necesario para cualquiera de los fármacos.</p>
rilpivirina*	<p>↓ telaprevir 750 mg c/8hs AUC 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 c/8hs) AUC 1.78 (1.44-2.20) C_{max} 1.49 (1.20-1.84) C_{min} 1.93 (1.55-2.41)</p>	<p>En un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos en que telaprevir fue co-administrado con rilpivirina, la exposición en estado estacionario de telaprevir disminuyó en un 31%, mientras que la exposición en estado estacionario a rilpivirina se incrementó 1.78 veces. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. Si se administran simultáneamente, ningún ajuste de dosis es necesario para cualquiera de los fármacos.</p>
tenofovir disoproxil fumarato*	<p>↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C_{max} 1,01 (0,96-1,05) C_{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C_{max} 1,30 (1,16-1,45) C_{min} 1,41 (1,29-1,54) efecto en el transporte mediado por P-gp en el intestino</p>	<p>Se recomienda aumentar la supervisión clínica y analítica (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).</p>


Dr. Luis A. Piaggio
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. CHEUNG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

085

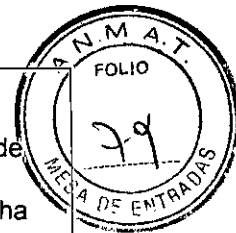


<p>abacavir zidovudina</p>	<p>No estudiado</p>	<p>No se puede descartar un efecto de telaprevir sobre las UDP-glucuroniltransferasas y esto puede afectar las concentraciones plasmáticas de abacavir o zidovudina.</p>
<p>AGENTES ANTIVIRALES VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</p>		
<p>raltegravir</p>	<p>↔ telaprevir AUC 1.07 (1.00-1.15) C_{max} 1.07 (0.98-1.16) C_{min} 1.14 (1.04-1.26) ↑ raltegravir AUC 1.31 (1.03-1.67) C_{max} 1.26 (0.97-1.62) C_{min} 1.78 (1.26-2.53)</p>	<p>En un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos en que telaprevir fue co-administrado con raltegravir, la exposición en estado estacionario de raltegravir se incrementó en un 31%, mientras que la exposición en estado estacionario a telaprevir no se vio afectada. fármacos. Si se administran conjuntamente, no se requieren ajustes de dosis para ninguno de los fármacos.</p>
<p>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</p>		
<p>fluvastatina pitavastatina pravastatina rosuvastatina</p>	<p>↑ estatina</p>	<p>Se ordena precaución y se recomienda monitoreo clínico. Consultar la sección CONTRAINDICACIONES para ver inhibidores de HMG CoA reductasa que están contraindicados con INCIVO.</p>
<p>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES/ESTRÓGENOS</p>		
<p>etinilestradiol* noretindrona*</p>	<p>↓ etinilestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C_{max} 0,74 (0,68-0,80) C_{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindrona AUC 0,89 (0,86-0,93) C_{max} 0,85 (0,81-0,89) C_{min} 0,94 (0,87-1,00) mecanismo desconocido</p>	<p>Cuando se administren anticonceptivos hormonales concomitantemente con telaprevir, se deben utilizar otros métodos anticonceptivos adicionales no hormonales. Se debe supervisar clínicamente a las pacientes que usen estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo para detectar signos de deficiencia estrogénica. Ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES y Fertilidad, embarazo y lactancia.</p>
<p>INMUNOSUPRESORES</p>		

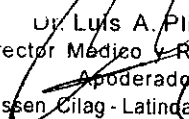
AS

Dr. Luis A. Diego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

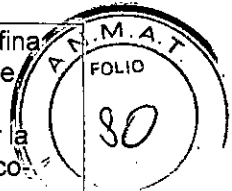
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



ciclosporina* tacrolimus* sirolimus	↑ ciclosporina AUC 4,64 (3,90-5,51) C_{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ tacrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4)** C_{max} 9,35 (6,73-13,0)** ↑ sirolimus ↑ telaprevir ** calculado utilizando los datos obtenidos con una dosis reducida inhibición del CYP3A, inhibición del transporte de proteínas	Se necesitarán reducciones considerables de las dosis de inmunodepresores y prolongación de sus intervalos posológicos. Se recomienda una supervisión estrecha de los niveles plasmáticos de los inmunodepresores, de la función renal y de los efectos adversos relativos a los inmunosupresores cuando se administren conjuntamente con telaprevir. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). No se recomienda el uso de telaprevir en pacientes o candidatos a transplante de órganos.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
salmeterol	↑ salmeterol inhibición del CYP3A	No se recomienda la administración conjunta de salmeterol y telaprevir. La combinación puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
SECRETAGOGOS DE INSULINA		
repaglinida	↑ repaglinida	Se ordena precaución y se recomienda monitoreo clínico.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
metadona*	↓ R-metadona AUC 0,71 (0,66-0,76) C_{max} 0,71 (0,66-0,76) C_{min} 0,69 (0,64-0,75) Ningún efecto en las concentraciones de R-metadona libre. Desplazamiento de la metadona de las proteínas plasmáticas.	No se requiere ajustar la dosis de metadona cuando se inicia la administración conjunta de telaprevir. No obstante, se recomienda supervisión clínica porque en algunos pacientes puede que haya que ajustar la dosis de metadona durante el tratamiento de mantenimiento. Se han notificado prolongación del intervalo QT y <i>Torsade de Pointes</i> con metadona (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). Los ECG deben ser evaluados en la visita basal y regularmente durante el tratamiento con telaprevir.


 Dr. Luis A. Pliego
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latindamérica Sur


 JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. HUE FANG TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



buprenorfina	↔ buprenorfina AUC 0.96 (0.84-1.10) C _{max} 0.80 (0.69-0.93) C _{min} 1.06 (0.87-1.30)	La exposición total de la buprenorfina se mantuvo sin cambios cuando se administró conjuntamente con telaprevir. No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina al iniciar la co-administración de telaprevir
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
sildenafilo tadalafilo vardenafilo	↑ inhibidores de PDE-5 inhibición del CYP3A	No se recomienda la administración conjunta de sildenafilo o vardenafilo y telaprevir. Puede usarse tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución en una dosis única no excediendo la dosis de 10 mg cada 72 horas y con una mayor vigilancia de los acontecimientos adversos asociados al tadalafilo. La administración conjunta de sildenafilo o tadalafilo y telaprevir en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (Consultar la sección CONTRAINDICACIONES).
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
esomeprazol*	↔ telaprevir AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Se pueden usar inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de modificar la dosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y requisitos de anticoncepción

No hay datos relativos al uso de INCIVO en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se recomienda utilizar INCIVO durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Debido a que INCIVO se tiene que utilizar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, las contraindicaciones y advertencias aplicables a estos medicamentos lo son también al tratamiento combinado.

Debido al tratamiento combinado con peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas, así como los hombres y sus parejas femeninas, deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con INCIVO. Una vez finalizado el tratamiento con INCIVO, se deben seguir las recomendaciones sobre anticoncepción indicadas en el prospecto de ribavirina y descritas a continuación.

Los anticonceptivos hormonales se pueden mantener, pero pueden no ser fiables durante la administración de INCIVO y hasta dos meses después de su interrupción (ver sección Interacciones

Dr. Luis A. Bliego
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN LABORATORIOS S.A.
 FARM. H.E. PANG TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



medicamentosas). Durante este tiempo, las mujeres en edad fértil deben usar dos métodos anticonceptivos no hormonales que sean eficaces. Dos meses después de finalizar el tratamiento con INCIVO, podrán volver a utilizar anticonceptivos hormonales como uno de los dos métodos anticonceptivos eficaces requeridos.

Se debe consultar el prospecto de peginterferón alfa y ribavirina para más información.

Lactancia

Telaprevir y su principal metabolito se excretan en la leche de las ratas (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce si telaprevir se excreta en la leche materna. Ante la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, debido al tratamiento combinado de INCIVO con peginterferón alfa y ribavirina se debe interrumpir la lactancia materna antes de iniciar el tratamiento. Ver también el prospecto de ribavirina.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas no han demostrado efectos de INCIVO en la fertilidad ni en la fecundidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de INCIVO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre los efectos de INCIVO en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado algunos casos de síncope y retinopatía asociados al uso de INCIVO, que se deben tener en cuenta cuando se determine si un paciente es capaz de conducir o utilizar máquinas. Ver también el prospecto de peginterferón alfa y ribavirina para obtener más información.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de INCIVO se basa en todos los datos agregados disponibles de estudios clínicos de fase 2 y 3 (tanto controlados como no controlados) en 3441 pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en los informes de casos espontáneos post comercialización.

INCIVO se debe administrar conjuntamente con peginterferón alfa y ribavirina. Consultar en sus respectivos prospectos las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos.

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) de al menos una intensidad moderada (\geq Grado 2) fue mayor en el grupo tratado con INCIVO que en el grupo que recibió placebo. Durante la fase de tratamiento con INCIVO/placebo, las RAMs de al menos grado 2 de gravedad notificadas con mayor frecuencia en el grupo de INCIVO (incidencia \geq 5,0%) fueron anemia, exantema, prurito, náuseas y diarrea.

Durante la fase de tratamiento con INCIVO/placebo, las RAMs de al menos grado 3 de gravedad notificadas con mayor frecuencia en el grupo de INCIVO (incidencia \geq 1,0%) fueron anemia, exantema, trombocitopenia, linfopenia, prurito y náuseas.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las RAMs a INCIVO están indicadas en la Tabla 14.

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Johnson & Johnson Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1085



Las RAMs se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (COS) y la frecuencia, muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 14: Reacciones adversas a medicamentos observadas con INCIVO (administrado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina) en pacientes infectados por el VHC en los ensayos clínicos^a y período post-comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos (COS)	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas a la medicación Tratamiento combinado con INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina
Infecciones e infestaciones	frecuentes	candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes	Anemia
	frecuentes	trombocitopenia ^b , linfopenia ^b
Trastornos endocrinos	frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	hiperuricemia ^b , hipopotasemia ^b
	poco frecuentes	Gota
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	disgeusia, síncope
Trastornos oculares	poco frecuentes	Retinopatía
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	náuseas, diarrea, vómitos, hemorroides, proctalgia
	frecuentes	prurito anal, hemorragia rectal, fisura anal
	poco frecuentes	Proctitis
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	Hiperbilirrubinemia ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuentes	prurito, exantema
	frecuentes	eczema, edema facial, exantema exfoliativo
	poco frecuentes	Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia (síndrome DRESS), urticaria
	raras	síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	poco frecuentes	elevación de la creatinina plasmática ^b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	edema periférico, alteraciones del gusto

^a los estudios de Fase 2 ó 3 controlados con placebo (datos agregados) incluyeron a 1.346 pacientes infectados por el virus de la hepatitis C

^b

las tasas de incidencia se basan en las tasas de notificación de acontecimientos adversos (ver también *Alteraciones de laboratorio* más adelante).

En el análisis de un estudio adicional, estudio C211, el perfil de seguridad del tratamiento combinado de INCIVO 1.125 mg dos veces al día fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVO 750 mg cada 8 horas. No se identificaron nuevos resultados de

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
PHARM. P. E. TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

seguridad.

085



Alteraciones de laboratorio

En la tabla siguiente se presentan algunas alteraciones de laboratorio de intensidad al menos moderada (\geq Grado 2) que representan un empeoramiento con respecto al valor basal y que se consideran RAMs en pacientes infectados por el VHC que recibieron tratamiento combinado con INCIVO a partir de los datos agregados de estudios Fase 2 y 3 controlados con placebo.

Tabla 15: Alteraciones analíticas seleccionadas (Grado \geq 2 de DAIDS^a) que representan un empeoramiento respecto al valor basal y se consideran reacciones adversas a medicamentos en pacientes infectados por el VHC que reciben tratamiento combinado de INCIVO a partir de los datos agregados obtenidos de estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo

		Grado 2	Grado 3	Grado 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
	lipoproteínas de baja densidad	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)
Disminución^b				
	hemoglobina	27,0% (9,0-9,9 g/dl o cualquier disminución entre 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl o cualquier disminución \geq 4,5 g/dl)	1,1% ($<$ 7,0 g/dl)
	recuento de plaquetas	24,4% (50.000-99.999/mm ³)	2,8% (25.000-49.999/mm ³)	0,2% ($<$ 25.000/mm ³)
	recuento absoluto de linfocitos	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% ($<$ 350/mm ³)
	potasio	1,6% (2,5-2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($<$ 2,0 mEq/l)

NA = no aplica

^a Se utilizó la Tabla de clasificación de la gravedad de los acontecimientos adversos en adultos y niños de la División del SIDA (DAIDS, versión 1.0, Diciembre de 2004) con las series de datos analíticos agregados.

^b La incidencia se calculó según el número de pacientes para cada parámetro.

La mayoría de los valores analíticos volvieron a los valores observados con peginterferón alfa y ribavirina en la semana 24, excepto el recuento de plaquetas, que permaneció por debajo de las cifras observadas con peginterferón alfa y ribavirina hasta la semana 48 (ver sección ADVERTENCIAS Y

Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

PRECAUCIONES ESPECIALES).

1085



Las elevaciones del ácido úrico sérico fueron muy frecuentes durante el tratamiento con INCIVO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Una vez finalizado el tratamiento con INCIVO, los valores de ácido úrico suelen descender a lo largo de las 8 semanas siguientes y son comparables a los observados en pacientes que reciben solo peginterferón alfa y ribavirina.

Descripción de reacciones adversas específicas

Exantema

Se han notificado exantema grave, Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome DRESS y necrosis epidérmica tóxica (NET) con INCIVO (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). En estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, la incidencia global y la intensidad del exantema aumentaron cuando se administró INCIVO conjuntamente con peginterferón alfa y ribavirina. Durante el tratamiento con INCIVO, se notificó la aparición de exantema (de todos los grados) en el 55% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 33% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

Más del 90% de los exantemas fueron de intensidad leve o moderada. Los casos de exantema notificados durante el tratamiento combinado con INCIVO se describieron típicamente como pruriginosos y eczematosos, y afectaron a menos del 30% de la superficie corporal. La mitad de los exantemas aparecieron durante las primeras 4 semanas, pero el exantema puede aparecer en cualquier momento del tratamiento combinado con INCIVO. La aparición de exantema leve o moderado no obliga a retirar el tratamiento combinado con INCIVO.


Ver recomendaciones para la vigilancia del exantema y la interrupción de INCIVO, ribavirina y peginterferón alfa en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES. Se recomienda supervisar a los pacientes que presenten exantema leve o moderado por si aparecen signos de progresión, aunque es poco frecuente (menos del 10%). En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron antihistamínicos y corticoides tópicos. El exantema mejora al completar o interrumpir la administración de INCIVO; no obstante, pueden transcurrir varias semanas hasta su desaparición.


Anemia

En estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, se notificó anemia (todos los grados) en el 32,1% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO y en el 14,8% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. En los pacientes con anemia se redujeron las dosis de ribavirina. El 21,6% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO precisaron una reducción de la dosis de ribavirina por presentar anemia, frente al 9,4% de los tratados con solo peginterferón alfa y ribavirina. En general, no se permitieron medicamentos estimulantes de la eritropoyesis y solo se utilizaron en el 1% de los pacientes en los estudios clínicos de fase 2 y 3. En los estudios clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo, se realizaron transfusiones durante la fase de tratamiento con INCIVO/placebo en el 2,5% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVO y en el 0,7% de los pacientes que recibieron solamente peginterferón alfa y ribavirina. Las tasas de transfusión durante todo el período de estudio fueron del 4,6% y el 1,6%, respectivamente. En los estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, el 1,9% de los pacientes interrumpieron el tratamiento combinado con INCIVO por anemia, en comparación con el 0,5% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).

Signos y síntomas anorectales

En los estudios clínicos, la mayoría de estos acontecimientos (como hemorroides, molestias


Dr. Luis A. Pineda
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. P. P. TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



anorectales, prurito anal y ardor rectal) fueron de intensidad leve o moderada, en muy pocos casos obligaron a interrumpir el tratamiento y remitieron al finalizar el tratamiento con INCIVO.

Pacientes Co-infectados con VIH-1

El perfil de seguridad de INCIVO en sujetos co-infectados con VHC/VIH-1 (n=60) ya sea no tratados con terapia antirretroviral o siendo tratados con efavirenz en combinación con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina fue similar al perfil de seguridad en sujetos sólo infectados con VHC. Los sujetos que recibieron atazanavir/ritonavir en el grupo de tratamiento de combinación con INCIVO y en el grupo de peginterferon alfa y ribavirina experimentaron un aumento pasajero en los niveles de bilirrubina indirecta hasta la semana 2, regresando a los niveles cercanos a la línea basal hacia la semana 12.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de INCIVO en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis máxima administrada de INCIVO documentada es de 1.875 mg cada 8 horas durante 4 días en voluntarios sanos. En ese estudio, los siguientes acontecimientos adversos frecuentes se notificaron con mayor frecuencia cuando se administraron 1.875 mg cada 8 horas que cuando se administraron 750 mg cada 8 horas: náuseas, cefalea, diarrea, pérdida de apetito, disgeusia y vómitos.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de INCIVO. El tratamiento de la sobredosis de INCIVO consiste en medidas de apoyo generales, con supervisión de las constantes vitales y observación del estado general del paciente. Si está indicado, se procederá a la eliminación del principio activo todavía no absorbido mediante emesis o lavado gástrico. El lavado gástrico solamente se debe realizar si éste se puede hacer durante la hora siguiente a la ingesta. También se puede administrar carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido.

Se desconoce si telaprevir es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 42 comprimidos y 168 comprimidos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25 °C con oscilaciones permitidas de 15 °C a 30 °C. Una vez abierto el frasco utilizar antes de los 28 días. Mantener el frasco bien cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.738

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apodado
Janssen Cíng - Latinoamérica Sur

JANSSEN FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

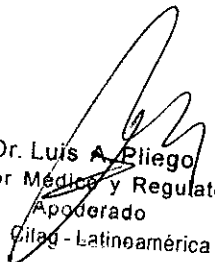
1085



Elaborado en JANSSEN-CILAG S.p.A.,
Vía C. Janssen
Borgo S. Michele, 04010 Latina
ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires
ARGENTINA

Fecha de última revisión: / /


Dr. Luis A. Eliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HSE. PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

AS