"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 3531

BUENOS AIRES, 15 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017586-11-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, de la cual surge que Telaprevir es un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C, que es esencial para su ciclo vital, de modo tal que el mencionado virus no puede replicarse dentro de las células infectadas del organismo huésped.

Que agrega dicha Dirección, que cuando el Telaprevir se añade al Peginterferón Alfa y a la Ribavirina (el tratamiento habitual para la hepatitis C), aumenta la probabilidad de que el virus sea destruido.

Que – continúa dicha área técnica - que la especialidad medicinal Telaprevir está indicada en combinación con Peginterferón Alfa y Ribavirina en pacientes adultos con Hepatitis C crónica (genotipo1) con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), que no han recibido ningún tratamiento previo (naive), que han recibido tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado), solo o en combinación con Ribavirina, incluyendo pacientes con recaídas, respondedores parciales o con respuesta nula.

Que asimismo agrega que, como no se han realizado estudios clínicos, no se encuentra indicado para las siguientes situaciones: pacientes con

daño hepático (Clases B y C según medición de Child Pough), Pacientes co-infectados con virus de la hepatitis C (HCV) con HIV y HCV y HBV, en pacientes pediátricos y en pacientes que han sido transplantados.

Que también señala la DEM como antecedente, que el Comité Asesor de Medicamentos Antivirales de la FDA (agencia sanitaria estadounidense) y el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (agencia sanitaria europea) han decidido por unanimidad recomendar la aprobación de Telaprevir para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), de genotipo 1 (el más frecuente) en combinación con la terapia estándar (interferón pegilado y ribavirina).

Que en efecto Telaprevir fue aprobado por la FDA el 28- 4-2011 y por la EMA con certificado N° 1/11/49204 emitido el 19-9-2011.

Que informa el mencionado Comité que Telaprevir supone un cambio de rumbo en la terapéutica de la hepatitis C, incrementando las posibilidades de curación para una enfermedad que hoy es considerada epidémica ya que afecta a 170 millones de personas en el mundo.

Que informa la DEM, que la eficacia de Telaprevir se probó en modelos experimentales antes de estudiarse en humanos, avalándose el beneficio clínico vs el riesgo.

Que en particular – continúa - Telaprevir se investigó en tres grandes ensayos clínicos de fase III que incluyeron un total de 2.297 pacientes,

con genotipo 1 del VHC, de los cuales 1.635 no tenían experiencia previa en el uso de tratamientos contra la hepatitis (estudios ADVANCE e ILLUMINATE), y 662 que habían recibido sin éxito un tratamiento estándar en el pasado (estudio REALICE).

Que el principal criterio de eficacia fue el número de pacientes cuyos análisis de sangre no mostraron signos de infección por el virus de la hepatitis C, seis meses después de finalizar el tratamiento.

Que en el primer estudio (ADVANCE), cuando se administró Telaprevir durante tres meses, el 75 % de los pacientes negativizaron la serología para hepatitis C, frente al 44 % de los que recibieron placebo.

Que en el segundo estudio (ILLUMINATE), el 88 % de los pacientes tratados con Telaprevir durante tres meses negativizaron la serología para hepatitis C frente al 24 % de los que recibieron placebo.

Que en el tercer estudio demostró que en los pacientes tratados con Telaprevir, la administración de Peginterferón Alfa y Ribavirina durante seis meses fue tan eficaz como su administración durante un año, ya que el 92 % de los pacientes tratados durante seis meses negativizaron la serología para hepatitis C frente al 88 % de los tratados durante un año.

Que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) consideró que la adición de Telaprevir al tratamiento habitual representa un avance importante en el tratamiento del tipo más frecuente del virus de la hepatitis C,

concluyendo que en pacientes sin tratamiento previo y en pacientes ya tratados, la adición de Telaprevir al tratamiento habitual incrementaba considerablemente el número de pacientes sin signos de infección después de seis meses.

Que el mencionado Comité señaló que los principales riesgos identificados con el Telaprevir eran exantema grave y la posibilidad de que el virus desarrollara fármaco-resistencia, pero consideró que esos riesgos eran controlables; el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) decidió, por tanto, que los beneficios de Telaprevir son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización.

Que tanto la EMA como la FDA han concedido al Telaprevir la revisión acelerada de los datos clínicos disponibles para facilitar su aprobación por la vía rápida; se trata de un procedimiento utilizado ante medicamentos que ofrecen grandes ventajas en el tratamiento de una enfermedad, que suponen una alternativa terapéutica en afecciones para las que no existe una terapia adecuada o, que representan una mejora significativa en el tratamiento de enfermedades de gran interés epidemiológico y para la salud pública, como es el caso del VHC (informe de aprobación del Telaprevir por el Comité Asesor de Medicamentos antivirales de la FDA).

Que finalmente concluye el informe de la DEM aconsejando la presentación de un Plan de Gestión de Riesgo, que deberá actualizarse cada 6

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

DISPOSICIÓN Nº 3531

meses para evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento, el que debe ser aprobado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos y contemplar la siguiente información: el resúmen del prospecto destinado a los profesionales que a los fines de su practicidad debe quedar plasmado como máximo en 2 (dos) hojas destacando en éste los datos más importantes, la guía de manejo de la medicación incluyendo las interacciones medicamentosas, y de corresponder, el patrocinante de los referidos ensayos clínicos deberá presentar los resultados disponibles en poblaciones especiales.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 3531

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial INCIVO y nombre/s genérico/s TELAPREVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

DISPOSICIÓN Nº 3531

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 568.

ARTICULO 7º- Establécese que el PGR previsto en el artículo precedente, deberá actualizarse cada 6 meses, debiendo contener la información detallada en el considerando de la presente disposición, con la correspondiente aprobación por parte del Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 8º - Hácese saber a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto en los artículos 6º y 7º precedentes y/o cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica podrá suspender la comercialización de la especialidad medicinal autorizada por el artículo 1º de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 3531

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

ARTICULO 9º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 10 - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017586-11-6

DISPOSICIÓN Nº: 3531

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3531

Nombre comercial: INCIVO.

Nombre/s genérico/s: TELAPREVIR.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO S. MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA Nª 8, KM. 63,5 – FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): BÉLGICA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESPAÑA, INGLATERRA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

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

3531

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: INCIVO.

Clasificación ATC: J05AE.

Indicación/es autorizada/s: TELAPREVIR, EN COMBINACÓN 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 (NAIVE); 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.

Concentración/es: 375 mg de TELAPREVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TELAPREVIR 375 mg.

Excipientes: TALCO 4.33 mg, DIOXIDO DE TITANIO 7.00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 75.76 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,32 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 7.58 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 7.58 mg, MACROGOL 5.92 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 29.29 mg,

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

CROSCARAMELOSA DE SODIO 30,30 mg, ACETATO DE HIPROMELOSA SUCCINATO 375 mg, FOSFATO HIDROGENO DE CALCIO, ANHIDRO 75.76 mg, ALCOHOL DE POLIVINILO 11,72 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: 42 Y 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: 42 Y 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER FRESCO, BIEN CERRADO; DESDE 15°C. HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO S. MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA Nª 8, KM. 63,5 – FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): BÉLGICA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ESPAÑA, INGLATERRA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):

ITALIA.

DISPOSICIÓN Nº: 3531

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3531

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017586-11-6

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3531, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: INCIVO.

Nombre/s genérico/s: TELAPREVIR.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO S. MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA Nª 8, KM. 63,5 - FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): BÉLGICA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):

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

ESPAÑA, INGLATERRA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: INCIVO.

Clasificación ATC: J05AE.

Indicación/es autorizada/s: TELAPREVIR, EN COMBINACÓN 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 (NAIVE); 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.

Concentración/es: 375 mg de TELAPREVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TELAPREVIR 375 mg.

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

Excipientes: TALCO 4.33 mg, DIOXIDO DE TITANIO 7.00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 75.76 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,32 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 7.58 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 7.58 mg, MACROGOL 5.92 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 29.29 mg, CROSCARAMELOSA DE SODIO 30,30 mg, ACETATO DE HIPROMELOSA SUCCINATO 375 mg, FOSFATO HIDROGENO DE CALCIO, ANHIDRO 75.76 mg, ALCOHOL DE POLIVINILO 11,72 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: 42 Y 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: 42 Y 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER FRESCO, BIEN CERRADO; DESDE 15°C. HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO S. MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA Nª 8, KM. 63,5 - FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): BÉLGICA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESPAÑA, INGLATERRA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el Certificado Nº 56738, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 15 JUN 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3531

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3531

A.N.M.A.T. FOLIO 531 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

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
Croscaramelosa 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

Presentación: envase conteniendo 42 comprimidos.*

Posología: según prescripción médica.

TOME CON ALIMENTOS (SIN BAJO CONTENIDO DE GRASA)

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: (Ver prospecto adjunto)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 532 MESA DE ENTRADAS

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar de 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°

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

® Marca Registrada

***NOTA:** Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 168 comprimidos.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3531

A.N.M.A.T. FOLIO 533 MESA DE ENTRADAS

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
Croscaramelosa 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 534 TRAM DE ENTRADAS

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.

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 ensayo 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 ensayo 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 ensayo de mutagénesis dirigido a un sitio específico en el ensayo 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO FECHA DE ENTRADA

Datos virológicos procedentes de ensayos clínicos

En ensayos clínicos de fase 2 y 3 de telaprevir, las variantes predominantes con resistencia al 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 ensayo 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). 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 ensayos 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 ensayo 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 (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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO ... DE ENTRADAS

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 tres ensayos de fase 3: de ellos 2 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 ensayos 108, 111 y C216, 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, 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 del estudio de fase 3 referido más abajo, 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.

Eficacia en adultos previamente tratados

Ensayo 108 (ADVANCE)

El ensayo 108 fue un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y realizado en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento anteriormente. 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 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 recibieron 48 semanas de tratamiento total con peginterferón alfa-2a y ribavirina. El tratamiento control (placebo/PR) tuvo una duración fija 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 ensayo tenían 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 ≥ 30 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 ≥ 800.000 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 1 muestra las tasas de respuesta con el régimen recomendado de T12/PR y con placebo/PR48.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 11414

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Tasas de respuesta: Ensayo 108		
Resultado del tratamiento	**T12/PR N = 363 n/N (%)**	**Placebo/PR48 N = 361**
RVS[a]	79% 285/363) (74%-83%)[b]	46% (166/361) (41%-51%)[b]
ARN-VHC indetectable 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 tratamient	82% (299/363)	62% (225/361)
Recaída	4% (13/299)	26% (58/225)

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).

[b] intervalo de confianza del 95%

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 estadío de fibrosis hepática. En la tabla 2 se muestran las tasas de RVS para distintos subgrupos de pacientes.

Tabla 2: Tasas de RVS para distintos subgrupos de pacientes: Ensayo 108		
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

Ensayo 111 (ILLUMINATE)

El ensayo 111 fue un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto realizado en pacientes no tratados anteriormente. El ensayo se diseñó para comparar las tasas de RVS en los pacientes con ARN-VHC indetectable 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 en las semanas 4 y 12 fueron aleatorizados en la semana 20 a recibir tratamiento durante 24 ó 48 semanas

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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 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/m^2; 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 en las semanas 4 y 12. En la Tabla 3 se muestran las tasas de respuesta. En los pacientes con un ARN-VHC indetectable 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%).

Tabla 3: Tasas de respuesta: Ensayo 111

	Pacientes con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12		T12/PR Todos los pacientes [a] N=540
Resultado del tratamiento	**T12/PR24 N = 162**	**T12/PR48 N = 160**	
RVS	92% (149/162) (87%-96%)[b]	90% (144/160) (84%-94%)[b]	74% (398/540) (70%-77%)[b]
ARN-VHC indetectable al final del tratamiento	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Recaída	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

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 en las semanas 4 y 12 y los otros 218 pacientes tratados en el ensayo (118 con ARN-VHC detectable en las semanas 4 y 12, y 100 que se retiraron del ensayo antes de la semana 20, cuando se realizó la aleatorización).

[b] Intervalo de confianza del 95%

La tasa de RVS en los pacientes de raza negra fue de 62% (45/73). En la Tabla 4 se muestran las tasas de RVS según el estadío de fibrosis hepática basal.

Tabla 4: Tasas de RVS según el estadío de fibrosis hepática basal: Ensayo 111

	Pacientes con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12		T12/PR Todos los pacientes[a]
Subgrupo	**T12/PR24**	**T12/PR48**	
Ausencia de fibrosis, fibrosis mínima o fibrosis	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 en las semanas 4 y 12 y los otros 218 pacientes tratados en el ensayo (118 con ARN-VHC detectable en las semanas 4 y 12, y 100 que se retiraron del ensayo antes de la semana 20, cuando se realizó la aleatorización).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° [illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 330 DE ENTRADAS

Eficacia en adultos tratados previamente

Ensayo C216 (REALIZE)

El ensayo C216 fue un ensayo 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 $\log_{10}$ 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 $\log_{10}$ 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 peginterferón alfa-2a y ribavirina.

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 ≥ 30 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 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 5 se muestran las tasas de respuesta en los grupos de inicio simultáneo recomendado (T12/PR48) y placebo/PR48.

Tabla 5: Tasas de respuesta: Ensayo C216

Resultado del tratamiento	T12/PR48 % (n/N)	Placebo/PR48 % (n/N)
RVS		
Pacientes con recaída al tratamiento previo[a]	84% (122/145)	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%-[b]	5% (2/37) (1%-18%)[b]
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)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 540 MESA DE ENTRADA

Recaída		
Pacientes con recaída al tratamiento previo	3% (4/126)	63% (27/43)
Pacientes con respuesta parcial al tratamiento	17% (6/36)	0% (0/4)
Pacientes con respuesta nula al tratamiento	21% (6/28)	50% (2/4)

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
[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%.

En todas las poblaciones del ensayo (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 estadío de fibrosis hepática. En la Tabla 6 se muestran las tasas de RVS según el estadío de fibrosis hepática.

Tabla 6: Tasas de RVS según el estadío de fibrosis hepática basal: Ensayo C216

Estadío de fibrosis hepática	T12/PR	Placebo/PR48
Pacientes con recaída previa		
Fibrosis o fibrosis portal mínima o	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		
Fibrosis o fibrosis portal mínima o	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		
Fibrosis o fibrosis portal mínima o	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 7 se muestran las tasas de RVS según la respuesta en la semana 4 (reducción < 1 $\log_{10}$ o ≥ 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 7: Tasas de RVS según la respuesta en la semana 4 (reducción < 1 $\log_{10}$ o ≥ 1 $\log_{10}$) en el grupo de T12 (ID)/PR48: Ensayo 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 ≥ 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)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° [illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 541 MESA DE ENTRADAS

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

Ensayos 106 y 107
El ensayo 106 fue un ensayo 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 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 ensayo 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 que ya habían presentado recaída en el grupo de tratamiento T12/PR24 y con ARN-VHC indetectable 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 ensayo 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.

Tabla 8: Tasas de respuesta agregadas: Estudio C208

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)
Rebrote 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 342 DE ENTRADAS

Datos de eficacia a largo plazo
Ensayo 112 (EXTEND)
Un ensayo 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).

Ensayos clínicos que han examinado el intervalo QT
En dos ensayos 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 ensayos, 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 ensayo fueron similares a las obtenidas en ensayos 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, 750 mg cada 8 horas 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 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.

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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 543 MESA DE ENTRADAS

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-diasteroisómero 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. Otras enzimas pueden estar implicadas en el metabolismo. 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, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6 *in vitro*. Tras considerar los resultados de los estudios de interacción entre medicamentos, no se puede descartar la inducción de enzimas metabólicas. Se desconoce si telaprevir es un sustrato, un inductor o un inhibidor de las proteínas transportadoras de fármacos distintas a gp-P.

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 radiactividad 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 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.

<u>Poblaciones especiales</u>
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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADA

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 ensayos 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 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 17344

A.N.M.A.T. FOLIO 345 FECHA DE ENTRADA

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
INCIVO 750 mg (dos comprimidos de 375 mg recubiertos con película) se debe administrar por vía oral cada 8 horas 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.

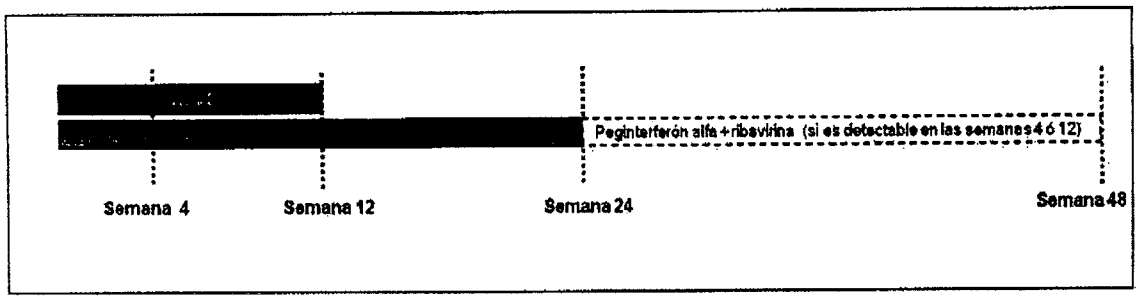
Duración del tratamiento - Adultos previamente no tratados y pacientes recaedores tras tratamiento previo:
El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas (ver Figura 1).

- Los pacientes con ácido ribonucléico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) indetectable en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 24 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

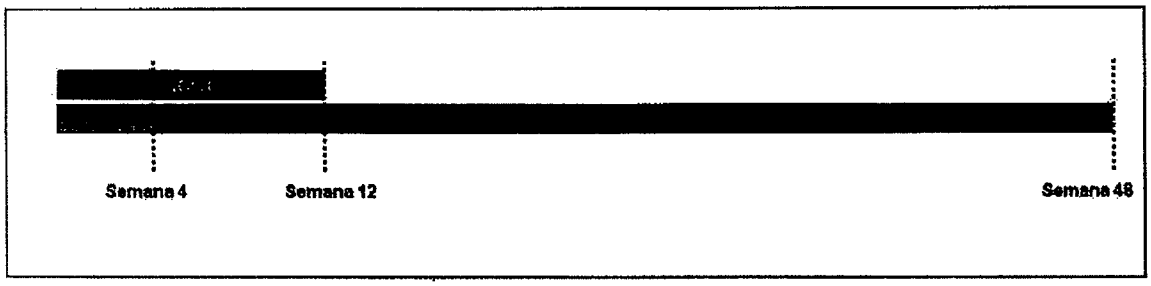
A.N.M.A.T. FOLIO 546 MESA DE ENTRADAS



Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento. En estudios de fase 3, se realizó un ensayo sensible de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real utilizando un límite de cuantificación de 25 UI/ml y un límite de detección de 10-15 UI/ml para determinar si los niveles de ARN-VHC eran indetectables (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Los niveles detectables de ARN-VHC por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo no se deben utilizar como un substituto de "indetectable", a la hora de tomar decisiones sobre la duración del tratamiento, dado que esto puede conducir a una duración insuficiente del tratamiento y a altas tasas de recaídas. Ver en la tabla 9 las recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina.

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



Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12. Ver en la tabla 1 las recomendaciones para la interrupción del Tratamiento con INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina.

<u>Todos los pacientes</u>
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 9).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 547 FECHA DE ENTRADA

Tabla 9: 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] tratamiento con INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina. Estas recomendaciones podrían no funcionar de manera similar, cuando se ha utilizado una estrategia de inicio diferido con telaprevir, esto es, una fase de tratamiento inicial con perginterferón alfa y ribavirina antes de iniciar el tratamiento con INCIVO (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

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.

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).

En caso de que se omita una dosis de INCIVO sin que hayan transcurrido 4 horas desde el momento en que suele tomarse, 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.

<u>Poblaciones especiales</u>

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11434

A.N.M.A.T. FOLIO 542 MESA DE ENT

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).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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. Estos principios activos son alfuzosina, amiodarona, bepridilo; quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, simvastatina, atorvastatina, sildenafilo 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 540 MESA DE ENTRADAS

INCIVO se debe usar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Exantema grave

Se han descrito casos de exantema grave durante el tratamiento combinado con INCIVO. 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, en comparación con ninguno de los que recibieron solamente peginterferón y ribavirina.

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**. 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 de 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.

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:

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11464

A.N.M.A.T. FOLIO 550 MESA DE ENTRADAS

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.
Exantema moderado: Exantema difuso con afectación de ≤ 50% de la superficie corporal	Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema. Valorar la consulta con un dermatólogo. 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. 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).
Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a síntomas sistémicos importantes, úlceras en las mucosas, lesiones diana, desprendimiento epidérmico	Interrupción definitiva e inmediata de la administración de INCIVO. Se recomienda consultar con un dermatólogo. Vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema. 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.
Sospecha o diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme	Interrupción definitiva e inmediata de INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina. Se debe consultar con un dermatólogo.

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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nº 7414

A.N.M.A.T. FOLIO 551 DE ENTRADAS

Anemia

En ensayos 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. 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 552 MESA DE ENTRADAS

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.

INCIVO debe usarse con precaución con los antiarrítmicos de Clase Ic propafenona y flecainida, incluyendo un apropiado seguimiento clínico y de ECG.

Se recomienda precaución cuando se prescriba INCIVO en combinación con medicamentos que 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 ≥ 90.000/mm^3
- Recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500/mm^3
- Función tiroidea debidamente controlada (TSH)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 11414

3531
A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

- Aclaramiento de creatinina calculado ≥ 50 ml/min
- Potasio ≥ 3,5 mmol/l

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 1414

A.N.M.A.T. FOLIO 354 MESA DE ENTRADAS

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 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 POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION 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)
Existen datos clínicos escasos de estudios en curso para evaluar INCIVO en combinación con peginterferón y ribavirina en pacientes con VHC previamente no tratados (*naïve*) que no están recibiendo tratamiento antirretroviral para el VIH o que están recibiendo tratamiento con efavirenz o atazanavir/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina o lamivudina. Consulte la sección Interacciones medicamentosas para interacciones relevantes con otros agentes antivirales para el VIH.

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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 555 MESA DE ENTRADAS

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 pueden verse 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. No se sabe si telaprevir es un sustrato, un inductor o un inhibidor de otras proteínas transportadoras de fármacos distintas a la gp-P.

Tras considerar los resultados de los ensayos 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, pimozida, quinidina, terfenadina), vasoespasmo o isquemia periférica (p. ej., dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) o miopatía, incluida rabdomiólisis (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 y sildenafilo para la hipertensión arterial pulmonar).

No se debe administrar INCIVO conjuntamente con ningún antiarrítmico de Clase Ia o III, con la excepción de la lidocaína intravenosa.

INCIVO se debe utilizar con precaución con los antiarrítmicos de Clase Ic propafenona y flecainida, incluyendo una apropiada monitorización clínica y de ECG (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).

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)
Las concentraciones plasmáticas de telaprevir se pueden reducir cuando se administra al mismo tiempo que Hipérico, 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M. FOLIO 556 MESA DE ENTRADAS

alfa/ribavirina), a menos que existan recomendaciones específicas de dosis (ver Tabla 10).

Otras combinaciones

La tabla 2 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 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 10: 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**
ANTIARRÍTMICOS		
lidocaína (intravenosa)	↑ 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 *Torsade de Pointes* con claritromicina y eritromicina. Se ha observado prolongación del intervalo QT con telitromicina (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
ANTICOAGULANTES		
warfarina	↑ o ↓ warfarina modulación de enzimas metabólicas	Se recomienda supervisar el cociente internacional normalizado (INR) cuando la warfarina se administra conjuntamente con telaprevir.
dabigatrán	↑ dabigatrán ↔ telaprevir efecto en el transporte mediado por gp-P en el	Se recomienda precaución y un seguimiento analítico y clínico.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 57 MESA DE ENTRADA

ANTIEPILÉPTICOS		
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	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		
ketoconazol* itraconazol posaconazol voriconazol	↑ ketoconazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03) ↑ ketoconazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33) ↑ telaprevir (con ketoconazol 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41) ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ o ↓ voriconazol Inhibición del CYP3A. Debido a las distintas enzimas que participan en el metabolismo del voriconazol, es difícil predecir la interacción con telaprevir.	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 *Torsade de Pointes* 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° [illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 558 MESA DE ENTRADA

ANTIGOTOSOS		
colchicina	↑ colchicina inhibición del CYP3A	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.
ANTIMICOBACTERIANOS		
rifabutina	↓ telaprevir ↑ rifabutina inducción del CYP3A por acción de rifabutina, inhibición del CYP3A por acción de	Telaprevir puede ser menos eficaz debido a concentraciones disminuidas. No se recomienda el uso concomitante de rifabutina y telaprevir.
rifampicina*	↓ 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	La administración conjunta de rifampicina con telaprevir está contraindicada.
BENZODIAZEPINAS		
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 oral* triazolam oral	↑ midazolam (intravenoso) AUC 3,40 (3,04-3,79) C_{max} 1,02 (0,80-1,31) ↑ midazolam (por vía oral) AUC 8,96 (7,75-10,35) C_{max} 2,86 (2,52-3,25) ↑ triazolam inhibición del CYP3A	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.
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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO FECHA DE ENTRADA

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		
bosentán	↑ bosentán ↓ telaprevir inducción de CYP3A por acción del bosentán, inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	Se recomienda precaución y supervisión clínica.
ANTIRRETROVIRALES: INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C_{max} 0,74 (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	Se recomienda un seguimiento clínico y analítico por si aparece hiperbilirrubinemia (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
darunavir/ritonavir*	↓ 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	No se recomienda la administración concomitante de darunavir/ritonavir con telaprevir (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 560 MESA DE ENTRADAS

fosamprenavir/ritonavir*	↓ 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	No se recomienda la administración simultánea de fosamprenavir/ritonavir con telaprevir (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
lopinavir/ritonavir*	↓ 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	No se recomienda la administración simultánea de lopinavir/ritonavir con telaprevir (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
ANTIRRETROVIRALES: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
efavirenz*	↓ 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	Si se administra conjuntamente, se debe utilizar telaprevir 1.125 mg cada 8 horas (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
tenofovir disoproxil fumarato*	↔ 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	Se recomienda aumentar la supervisión clínica y analítica (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).
abacavir zidovudina	No estudiado	No se puede descartar un efecto de telaprevir sobre las UDP-glucuroniltrasferasas y esto puede afectar las concentraciones plasmáticas de abacavir o zidovudina.
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
raltegravir	En base a datos preliminares, la combinación de telaprevir y raltegravir no mostró una interacción clínicamente significativa.	Si se administran conjuntamente, no se requiren ajustes de dosis.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 561 MESA DE ENTRADAS

INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
atorvastatina*	↑ atorvastatina AUC 7,88 (6,82-9,07) C_{max} 10,6 (8,74-12,85) inhibición del CYP3A	La administración conjunta de atorvastatina y telaprevir está contraindicada (ver sección CONTRAINDICACIONES).
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES/ESTRÓGENOS		
etinilestradiol* noretindrona*	↓ 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	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.
INMUNOSUPRESORES		
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	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).
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).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 562 MESA DE ENTRADA

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 *Torsade de Pointes* con metadona (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). Los ECG deben ser evaluados en la visita basal y regularmente durante el tratamiento con telaprevir.
buprenorfina	En base a datos preliminares, la combinación de telaprevir y buprenorfina no presenta una interacción clínicamente significativa.	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando se administre conjuntamente con 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.
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.

Andrea Violan
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 563 MESA DE ENTRADA

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 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 ensayos clínicos de fase 2 y 3 (tanto controlados como no controlados) en 2.641 pacientes que recibieron tratamiento combinado con INCIVO.

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 (≥ Grado 2) fue mayor en el grupo tratado con INCIVO que en el grupo que recibió placebo.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 564 MESA DE ENTRADAS

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 ≥ 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 ≥ 1,0%) fueron anemia, exantema, trombocitopenia, linfopenia, prurito y náuseas.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las RAMs a INCIVO están indicadas en la Tabla 11.

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

Tabla 11: Reacciones adversas a medicamentos observadas con INCIVO (administrado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina) en pacientes infectados por el VHC en estudios Fase 2 y 3 controlados con placebo (datos agregados)

Sistema de Clasificación de Órganos (COS)	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas a la medicación Tratamiento combinado con INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina N=1.346
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[a]
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] no ocurrió en estudios Fase 2 o 3 controlados con placebo

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 1414

A.N.M.A.T. FOLIO 565 MESA DE ENTRADAS

Alteraciones de laboratorio

En la tabla siguiente se presentan algunas alteraciones de laboratorio de intensidad al menos moderada (≥ 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 ensayos Fase 2 y 3 controlados con placebo.

Tabla 12: Alteraciones analíticas seleccionadas (Grado ≥ 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% (≥ 4,91 mmol/l ≥191 mg/dl)	NA
	creatinina	0,9% (1,4-1,8 x ULN)	0,2% (1,9-3,4 x ULN)	0% (> 3,4 x ULN)
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 ≥ 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 PRECAUCIONES ESPECIALES).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 566 MESA DE ENTRADAS

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 y síndrome DRESS con INCIVO (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES). En ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 ensayos clínicos de fase 2 y 3. En los ensayos 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 ensayos 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 ensayos clínicos, la mayoría de estos acontecimientos (como hemorroides, molestias 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 562 MESA DE ENTRADAS

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°
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: __/___/____

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414