

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **INCIVEK**^{MD}

Comprimés de télaprévir

375 mg

Agent antiviral

Fabriqué par :
Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Date de révision :
le 17 décembre 2013

Distribué par :
Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated
275, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7

Numéro de contrôle : 161840

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	34
SURDOSAGE	37
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	38
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	41
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
ESSAIS CLINIQUES	44
TOXICOLOGIE	68
RÉFÉRENCES	71
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	72

PrINCIVEK^{MD}

Comprimés de télaprévir
375 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé à 375 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

INCIVEK (télaprévir), en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez des adultes qui présentent une hépatopathie compensée, incluant la cirrhose, qui n'ont pas été traités auparavant ou qui ont déjà reçu un traitement à base d'interféron, notamment ceux chez lesquels ce traitement a échoué, ceux qui y ont répondu partiellement et ceux qui ont connu une rechute (voir la définition de ces termes à la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Les points suivants doivent être pris en considération avant d'amorcer le traitement d'association avec INCIVEK :

- INCIVEK **ne doit pas être administré en monothérapie**, et ne doit être prescrit qu'en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- L'efficacité d'INCIVEK n'a pas été établie chez les patients dont le traitement antérieur par INCIVEK ou d'autres inhibiteurs de la protéase NS3·4A du VHC a échoué (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Une proportion élevée de patients chez lesquels le traitement antérieur a échoué (particulièrement ceux atteints de cirrhose) n'ont pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) et, chez eux, une résistance au télaprévir associée à des substitutions a émergé au cours du traitement d'association avec INCIVEK (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les études cliniques menées sur INCIVEK n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent à ce médicament différemment des sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence lorsque INCIVEK est administré à des patients âgés, compte tenu de la fréquence accrue d'anémie, de la diminution des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque et de la présence de maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'administration d'INCIVEK chez cette population n'est pas recommandée. Il n'existe aucune donnée clinique relative à l'emploi d'INCIVEK chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'emploi de l'interféron alfa péguylé et de la ribavirine s'appliquent également au traitement d'association avec INCIVEK. Veuillez vous référer également aux renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Le traitement d'association avec INCIVEK est contre-indiqué chez les femmes enceintes ainsi que chez les hommes dont la partenaire est enceinte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Grossesse** et **Populations particulières, Femmes enceintes**).

Patients présentant une hypersensibilité au télaprévir ou à tout autre ingrédient qui entre dans la préparation ou dans l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

INCIVEK est un inhibiteur puissant du CYP3A. INCIVEK est contre-indiqué en association avec des médicaments dont l'élimination est fortement tributaire du CYP3A et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements indésirables graves et(ou) menaçant la vie (index thérapeutique étroit) (Tableau 1). INCIVEK est également contre-indiqué en association avec des médicaments fortement inducteurs du CYP3A et pouvant ainsi entraîner une plus faible exposition à ce médicament ou une diminution de son efficacité (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Tableau 1 – Médicaments dont la prise avec INCIVEK est contre-indiquée

Classe de médicaments	Médicaments de la classe dont l'administration avec INCIVEK est contre-indiquée	Commentaires cliniques
Antagonistes de l'aldostérone	Éplérénone	Risque d'hyperkaliémie
Antagonistes des récepteurs alfa 1 adrénergiques	Alfuzosine	Risque d'hypotension ou d'arythmies cardiaques
Antiarythmiques Classe I Classe III	Quinidine, flécaïnide, propafénone Amiodarone	Risque de réactions indésirables graves et(ou) menaçant la vie, telles que des arythmies cardiaques
Anticonvulsivants	Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Risque d'exposition inférieure au télaprèvir et de perte d'efficacité de cette molécule
Antihistaminiques	Astémizole*, terfénadine*	Risque de réactions indésirables graves et(ou) menaçant la vie, telles que des arythmies cardiaques
Antimycobactériens	Rifampine	La rifampine réduit de façon significative les concentrations plasmatiques du télaprèvir.
Dérivés de l'ergot	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Risque d'intoxication aiguë par l'ergot, se caractérisant par un vasospasme périphérique ou une ischémie
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	Risque de myopathie, notamment la rhabdomyolyse
Inhibiteurs de la PDE5	Sildénafil [en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire], vardénafil	Risque d'hypotension et(ou) d'arythmies cardiaques
Médicaments qui favorisent la motilité gastro-intestinale	Cisapride*	Risque d'arythmies cardiaques graves, notamment tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes et allongement de l'intervalle QT
Neuroleptiques	Pimozide	Risque de réactions indésirables graves et(ou) menaçant la vie, telles que des arythmies cardiaques.

Classe de médicaments	Médicaments de la classe dont l'administration avec INCIVEK est contre-indiquée	Commentaires cliniques
Produits à base d'herbes médicinales	Millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)	Les concentrations plasmatiques du télaprévir peuvent être diminuées par des préparations de millepertuis commun administrées en concomitance.
Sédatifs/hypnotiques	Midazolam* en administration par voie orale, triazolam	Dépression respiratoire ou sédation prolongées ou accrues
Triptans	Élétriptan	Risque de vasospasme coronarien, d'ischémie myocardique transitoire, d'infarctus du myocarde, de tachycardie ventriculaire et de fibrillation ventriculaire

* Le cisapride, l'astémizole et la terféndine ne sont plus commercialisés au Canada. La préparation orale de midazolam n'est pas commercialisée au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, fatales et non fatales, dont la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome DRESS (éruptions cutanées médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes généraux), ont été signalées chez des patients qui recevaient le traitement d'association avec INCIVEK. Des cas fatals ont été signalés chez des patients qui présentaient une éruption cutanée évolutive et des symptômes généraux et qui ont continué de prendre le traitement d'association avec INCIVEK après la déclaration de l'éruption cutanée grave.

En cas de réaction cutanée grave, y compris les éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux et les éruptions cutanées évolutives et sévères, l'administration d'INCIVEK, de l'interféron alfa péguylé et de la ribavirine doit être interrompue immédiatement. L'interruption des autres traitements qui sont associés aux réactions cutanées graves doit également être envisagée, et le patient doit être orienté sans tarder vers des soins médicaux d'urgence.

Réactions ou éruptions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, fatales et non fatales, dont la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome DRESS (éruptions cutanées médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes généraux), ont été signalées chez des patients qui recevaient le traitement d'association avec INCIVEK. Des cas fatals ont été signalés chez des patients qui présentaient une éruption cutanée évolutive et des symptômes généraux et qui ont continué de prendre le traitement d'association avec INCIVEK après la déclaration de l'éruption cutanée grave.

En cas de réaction cutanée grave, y compris les éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux et les éruptions cutanées évolutives et sévères, l'administration d'INCIVEK, de l'interféron alfa péguylé et de la ribavirine doit être interrompue immédiatement. L'interruption des autres traitements qui sont associés aux réactions cutanées graves doit également être envisagée, et le patient doit être orienté sans tarder vers des soins médicaux d'urgence.

Dans le cadre des études cliniques, des réactions cutanées graves, dont le syndrome DRESS et le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées chez moins de 1 % des sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, mais chez aucun sujet ayant reçu seulement l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Ces réactions cutanées graves ont toutes dicté l'hospitalisation, mais tous les patients se sont rétablis. Les manifestations du syndrome DRESS peuvent inclure une éruption cutanée, la fièvre, l'œdème du visage ainsi que des manifestations d'une atteinte des organes internes (par exemple, hépatite, néphrite). L'éosinophilie peut ou non être présente. Les manifestations du syndrome de Stevens-Johnson peuvent inclure la fièvre, des lésions cibles et l'érosion ou l'ulcération des muqueuses (par exemple, de la conjonctive ou des lèvres).

La nécrolyse épidermique toxique et l'érythème polymorphe ont été observés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament survenus après sa commercialisation**).

Des éruptions cutanées (tous degrés de gravité confondus) se sont manifestées à titre d'effet indésirable du médicament lors des essais groupés, contrôlés par placebo, de phases 2 et 3, chez 48,7 % des sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, comparativement à 28,0 % des patients sous interféron alfa péguylé et ribavirine seulement. Une éruption cutanée sévère (touchant plus de 50 % de la surface corporelle) a été signalée chez 4,8 % des sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, comparativement à 0,4 % des patients sous interféron alfa péguylé et ribavirine seulement. L'éruption cutanée sévère était prurigineuse et comportait une importante composante eczémateuse.

L'évolution des éruptions cutanées chez les patients présentant des éruptions légères ou modérées doit être surveillée. Pour des renseignements additionnels sur les éruptions cutanées légères ou modérées, voir **EFFETS INDÉSIRABLES**. Si l'éruption cutanée évolue et devient sévère, l'administration d'INCIVEK doit être arrêtée. Cependant, il est possible de poursuivre le traitement par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Si aucune amélioration n'est observée dans les sept jours ayant suivi l'abandon d'INCIVEK, il faudrait envisager l'interruption ou l'abandon séquentiels ou simultanés de la ribavirine et(ou) de l'interféron alfa péguylé.

L'interruption ou l'abandon de la ribavirine et de l'interféron alfa péguylé devrait aussi être envisagé plus tôt, si cela est indiqué sur le plan médical (voir l'**ENCADRÉ DES MISES EN GARDE IMPORTANTES**). Les patients devront être suivis jusqu'à la disparition de l'éruption cutanée. Le traitement par INCIVEK ne doit pas être repris si son administration a été arrêtée à cause d'une éruption cutanée. Au cours des essais cliniques, les éruptions cutanées ont été traitées par des antihistaminiques oraux et(ou) des corticostéroïdes topiques; l'efficacité de ces mesures n'a pas été établie. Le traitement des éruptions cutanées par des corticostéroïdes par voie générale est déconseillé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Grossesse

INCIVEK doit être administré en association avec la ribavirine et l'interféron alfa péguylé; par conséquent, les mises en garde qui s'appliquent à ces médicaments s'appliquent également au traitement d'association. Veuillez vous référer également aux renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

La ribavirine peut provoquer des anomalies congénitales et(ou) la mort du fœtus qui y est exposé. Les femmes traitées et les partenaires de sexe féminin des hommes traités doivent éviter à tout prix la grossesse, autant tout au long du traitement que pendant les six mois qui suivent la fin du traitement dans sa totalité. Le traitement d'association avec INCIVEK chez la femme ne doit être instauré que si un résultat négatif au test de grossesse a été obtenu immédiatement avant le début du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

Si une patiente ou la partenaire d'un patient devient enceinte au cours du traitement d'association avec INCIVEK, il faut l'informer des risques auxquels la ribavirine peut exposer le fœtus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes** et **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

Généralités

INCIVEK (télaprévir) **ne doit pas** être administré en monothérapie et ne doit être prescrit qu'en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Par conséquent, il faut consulter les renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine avant de commencer un traitement par INCIVEK.

Il n'existe pas de données cliniques sur la reprise du traitement chez les patients pour qui un cycle de traitement par un inhibiteur de la protéase NS3·4A du VHC s'est révélé un échec, ni sur des traitements répétés par INCIVEK (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Voir le Tableau 1 de la section **CONTRE-INDICATIONS** pour connaître la liste des médicaments dont l'administration en association avec INCIVEK est contre-indiquée en raison du risque d'événements indésirables pouvant menacer la vie ou d'une diminution possible de l'efficacité d'INCIVEK, et voir le Tableau 4 de la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour connaître les autres interactions médicament-médicament établies ou pouvant être importantes.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucun essai sur le potentiel carcinogène du télaprévir n'a été réalisé (voir **TOXICOLOGIE**).

Cardiovasculaire

Risque d'allongement de l'intervalle QT :

Une étude menée chez des sujets en bonne santé (n = 41) a montré que le télaprévir administré à une dose de 1 875 mg, toutes les 8 heures, exerçait un faible effet sur l'intervalle QTcF, avec une élévation moyenne maximale ajustée en fonction du placebo de 8,0 msec (IC à 90 %; 5,1-10,9) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation ÉCG**). L'exposition à cette dose a été comparable à celle de patients infectés par le VHC recevant une dose d'INCIVEK à 750 mg, toutes les 8 heures, en plus de l'interféron alfa péguylé et de la ribavirine. La signification clinique potentielle de ces résultats est incertaine.

La prudence est de mise si INCIVEK est prescrit en même temps que des médicaments réputés pour induire l'allongement de l'intervalle QT et qui sont des substrats du CYP3A (comme l'érythromycine, le kétoconazole, l'halopéridol, le tacrolimus et le salmétérol). INCIVEK peut élever les concentrations des médicaments coadministrés, ce qui peut accroître le risque d'événements indésirables de nature cardiaque qui leur est associé. Si la coadministration de ces médicaments avec INCIVEK est considérée comme absolument nécessaire, il faudrait envisager une surveillance clinique, comprenant des évaluations électrocardiographiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'utilisation d'INCIVEK devrait être évitée chez les patients qui présentent :

- un allongement congénital de l'intervalle QT, ou des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QT ou de mort soudaine. Si le traitement par INCIVEK chez ces patients est considéré comme nécessaire sur le plan clinique, il faudrait envisager une surveillance clinique, comprenant des évaluations électrocardiographiques.

INCIVEK devrait être administré avec prudence chez les patients qui présentent :

- des antécédents d'allongement acquis de l'intervalle QT; une bradycardie cliniquement significative (fréquence cardiaque constamment < 50 bpm); des antécédents d'arythmies (particulièrement, arythmies ventriculaires ou fibrillation auriculaire); des antécédents d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection gauche abaissée, d'ischémie ou d'infarctus du myocarde; une cardiomyopathie; une maladie du système de conduction, ou qui doivent prendre des médicaments réputés pour allonger l'intervalle QT, sans risque d'effet sur l'isoenzyme CYP3A4 par le télaprévir (comme la méthadone) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La surveillance et la correction des troubles électrolytiques (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie) devraient être envisagées avant de commencer un traitement par INCIVEK ainsi que pendant toute la durée du traitement.

Hématologique

Anémie :

Des cas d'anémie ont été signalés lors du traitement par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. L'ajout d'INCIVEK à l'interféron alfa péguylé et à la ribavirine est associé à une diminution additionnelle des concentrations d'hémoglobine. Dans les essais cliniques de phases 2 et 3 contrôlés par placebo, globalement, l'incidence et la gravité de l'anémie se sont accrues lors du traitement d'association avec INCIVEK, comparativement au traitement par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine seulement. Des valeurs d'hémoglobine < 10 g/dL ont été observées chez 33,7 % des patients sous traitement d'association avec INCIVEK et chez 13,6 % des patients sous interféron alfa péguylé et ribavirine. Des valeurs d'hémoglobine < 8,5 g/dL ont été observées chez 8,3 % des patients sous traitement d'association avec INCIVEK, comparativement à 2,3 % des patients sous interféron alfa péguylé et ribavirine seulement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les concentrations d'hémoglobine chutent de façon prononcée au cours des 4 premières semaines du traitement, les valeurs les plus basses étant atteintes à la fin de celui-ci. Les valeurs de l'hémoglobine reviennent graduellement aux taux observés pendant le traitement à l'interféron alfa péguylé et à la ribavirine seuls une fois le traitement terminé. Il faut assurer une surveillance des concentrations d'hémoglobine avant le début du traitement et au moins aux semaines 2, 4, 8 et 12 du traitement d'association avec INCIVEK, selon ce qui convient sur le plan clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**). Parmi les sujets recevant le traitement d'association avec INCIVEK, 2,7 % ont arrêté de prendre INCIVEK seulement et 0,9 % ont arrêté le traitement d'association avec INCIVEK à cause de l'anémie, comparativement à 0,5 % des sujets prenant l'interféron alfa péguylé et la ribavirine seulement. Au cours des mêmes études, 27,6 % des sujets ont été soumis à des modifications de la dose de ribavirine (réduction de la dose, interruption momentanée ou permanente des prises) à cause de l'anémie, comparativement à 11,1 % des sujets du groupe placebo.

Pour la prise en charge de l'anémie, il faut consulter les lignes directrices relativement à la réduction de la dose de ribavirine dans les renseignements d'ordonnance concernant ce médicament. Si, pour prendre en charge l'anémie, la ribavirine doit être définitivement abandonnée, il faut aussi abandonner définitivement le traitement par INCIVEK, sans jamais plus le reprendre, même à une dose plus faible. Si INCIVEK doit être abandonné en raison de l'anémie, les patients peuvent poursuivre le traitement par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. On reprendra l'administration de la ribavirine, selon les lignes directrices relativement aux modifications de la posologie de ce médicament.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatique :

L'administration d'INCIVEK est déconseillée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh, score ≥ 7) ou d'une hépatopathie décompensée. Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique ou sur l'innocuité d'INCIVEK chez les patients infectés par le VHC, atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh, score ≥ 7) ou d'une hépatopathie décompensée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh, score 5-6) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION**).

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques). Veuillez vous référer également aux renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Patients ayant subi une greffe d'organe :

L'utilisation d'INCIVEK chez des patients ayant subi une greffe d'organe n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité d'INCIVEK chez cette population n'ont pas été établies. D'après une étude des interactions médicamenteuses chez des sujets en bonne santé, les données laissent présumer une élévation significative de l'exposition sérique à la cyclosporine et au tacrolimus lors de l'administration conjointe du télaprévir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Rénale :

Aucun ajustement de la posologie d'INCIVEK n'est nécessaire chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'innocuité et l'efficacité du traitement d'association avec INCIVEK n'ont pas été établies chez des patients infectés par le VHC présentant une clairance de la créatinine (ClCr) ≤ 50 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La pharmacocinétique du télaprévir a été évaluée après l'administration d'une dose unique de 750 mg à des sujets non infectés par le VHC, atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Les effets d'INCIVEK chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique au stade ultime (IRSU) ou sous hémodialyse n'ont pas fait l'objet d'études (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**). Veuillez vous référer également aux renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Des effets tératogènes et/ou embryocides importants ont été constatés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. L'administration de la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les hommes dont la partenaire est enceinte (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Veuillez vous référer également aux renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Le traitement d'association avec INCIVEK ne doit être instauré chez la femme que si un résultat négatif au test de grossesse a été obtenu immédiatement avant le début du traitement. Des tests de grossesse doivent être effectués mensuellement tout au long du traitement d'association avec INCIVEK, ainsi que pendant les six mois qui suivent la fin du traitement dans sa totalité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse** et **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

Les femmes en âge de procréer et leur partenaire de sexe masculin, ainsi que les hommes et leur partenaire de sexe féminin en âge de procréer ne doivent suivre le traitement d'association avec INCIVEK que s'ils utilisent deux moyens efficaces de contraception tout au long de ce traitement ainsi que pendant les six mois qui suivent sa fin.

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

Les contraceptifs hormonaux pourraient ne pas représenter un moyen de contraception fiable pendant le traitement d'association avec INCIVEK (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Par conséquent, les femmes en âge de procréer devraient utiliser deux méthodes non hormonales additionnelles de contraception efficaces pendant le traitement par INCIVEK et pendant les deux mois qui suivent la prise de la dernière dose de ce médicament. Parmi les méthodes non hormonales de contraception, citons le préservatif masculin avec gelée spermicide OU le préservatif féminin avec gelée spermicide (l'utilisation simultanée d'un préservatif masculin et d'un préservatif féminin ne constitue pas une méthode contraceptive appropriée), le diaphragme avec gelée spermicide, la cape cervicale avec gelée spermicide ou le stérilet (dispositif intra-utérin).

Deux mois après la fin du traitement par INCIVEK, les traitements hormonaux peuvent de nouveau être considérés comme l'une des deux méthodes contraceptives efficaces exigées; toutefois, les recommandations propres à chacune d'elles doivent être suivies.

Le traitement par le télaprévir seul, administré chez la souris et le rat, n'a pas exercé d'effet nocif sur le fœtus. Les doses les plus élevées mises à l'épreuve ont entraîné une exposition équivalant à 1,84 et à 0,60 fois l'exposition chez l'humain, respectivement, aux doses recommandées cliniquement. Le traitement par le télaprévir seul administré à des rats, a eu des effets sur les paramètres de fertilité (voir **TOXICOLOGIE**). La dose sans effet nocif observé (DSENO) à l'égard de la dégénérescence testiculaire a été établie à une exposition équivalant à 0,17 fois l'exposition chez l'humain, à la dose recommandée cliniquement. Des effets possibles sur les spermatozoïdes (p. ex. une diminution du pourcentage de spermatozoïdes motiles et une augmentation du nombre de spermatozoïdes non motiles) ont été observés lors d'une étude de fertilité chez le rat, à une exposition équivalant à 0,30 fois l'exposition chez l'humain, à la dose recommandée cliniquement. Les effets additionnels sur la fertilité comprenaient des augmentations mineures du pourcentage de perte préimplantatoire, du pourcentage de rates portant des embryons non viables et du pourcentage des produits de la conception non viables par portée. Ces effets sont vraisemblablement associés à une toxicité testiculaire chez les rats mâles; toutefois, la contribution des femelles ne peut pas être écartée. On n'a pas noté de dégénérescence testiculaire lors des études à long terme de toxicité, menées chez le chien. Par ailleurs, les changements moyens décelés au niveau des marqueurs biologiques de la toxicité testiculaire chez les animaux ayant reçu le télaprévir ont été comparables à ceux notés dans le groupe placebo.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le télaprévir est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Lorsque le télaprévir a été administré à des rates qui allaitaient, les concentrations de télaprévir dans le lait ont été plus élevées que celles observées dans le plasma. En raison des risques d'effets indésirables chez les nourrissons allaités au sein, l'allaitement doit être arrêté avant le début du traitement. Veuillez vous référer également aux renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'emploi d'INCIVEK chez les enfants n'est pas recommandé. Il n'existe aucune donnée clinique relative à l'usage d'INCIVEK chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les études cliniques menées sur INCIVEK n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent à ce médicament différemment des sujets plus jeunes. En règle générale, il faut faire preuve de prudence quand INCIVEK est administré à des patients âgés compte tenu de la fréquence accrue d'anémie, de la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence de maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

Patients atteints de cirrhose :

Les patients qui n'ont pas été traités auparavant ou ceux ayant connu une rechute auparavant, et qui sont atteints de cirrhose, pourraient tirer profit d'un traitement de 48 semaines par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Une proportion élevée de patients chez lesquels le traitement antérieur a échoué (particulièrement ceux atteints de cirrhose) n'ont pas obtenu une RVS et, chez eux, une résistance au télaprévir associée à des substitutions a émergé au cours du traitement d'association avec INCIVEK.

Co-infection par le VIH :

L'innocuité et l'efficacité d'INCIVEK n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH. Les données dont on dispose sur l'innocuité et l'efficacité étant très limitées, on ne peut recommander l'utilisation d'INCIVEK chez cette population de patients. En raison d'une diminution possible de l'effet thérapeutique d'INCIVEK, le télaprévir ne doit pas être administré aux patients prenant du darunavir, du fosamprénavir ou du lopinavir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Co-infection par le VHB :

L'innocuité et l'efficacité d'INCIVEK n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB.

Surveillance et analyses de laboratoire

Les taux d'ARN du VHC doivent être mesurés à la 4^e et à la 12^e semaine de traitement et chaque fois que cela est cliniquement indiqué. On recommande le recours à un test RT-PCR en temps réel sensible pour la surveillance des taux d'ARN du VHC pendant le traitement. Le test doit avoir une faible limite de quantification de l'ARN du VHC ≤ 25 UI/mL et une limite de détection de l'ARN du VHC d'environ 10-15 UI/mL. Dans le but d'évaluer l'admissibilité des patients au traitement selon la réponse, un résultat du taux d'ARN du VHC « indécélable » (cible non décelée) est nécessaire; un résultat confirmé d'ARN du VHC « décelable mais sous la limite quantifiable » ne doit pas être considéré comme équivalent à un résultat d'ARN du VHC « indécélable ».

Les analyses de laboratoire suivantes (hémogramme complet avec numération leucocytaire différentielle, bilan électrolytique, dosage de la créatinine sérique, test d'exploration de la fonction hépatique, dosage de la TSH, de l'acide urique, du cholestérol sérique et des LDL) doivent être réalisées chez tous les patients avant l'instauration du traitement d'association avec INCIVEK.

Voici les valeurs initiales recommandées permettant d'amorcer le traitement d'association avec INCIVEK :

- Hémoglobine : ≥ 12 g/dL (femmes); ≥ 13 g/dL (hommes)
- Plaquettes $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$
- Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- Fonction thyroïdienne (TSH) adéquatement prise en charge
- Clairance de la créatinine calculée ≥ 50 mL/min
- Potassium $\geq 3,5$ mmol/L

Des évaluations hématologiques (incluant la numération leucocytaire différentielle) sont recommandées à la 2^e, 4^e, 8^e et 12^e semaine et selon l'état clinique du patient.

Il est recommandé de réaliser des bilans biochimiques (électrolytes, créatinine sérique, acide urique, enzymes hépatiques, bilirubine, TSH, cholestérol sérique et LDL) aussi souvent que les analyses hématologiques et dans le cas où l'état clinique du patient l'exige (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Veuillez consulter les renseignements d'ordonnance sur l'interféron alfa péguylé et la ribavirine, y compris les exigences relatives aux tests de grossesse.

INCIVEK a été associé à des élévations des concentrations de créatinine et d'acide urique et à des diminutions des concentrations de potassium (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'évaluation de l'innocuité se fonde sur des données groupées issues d'essais cliniques de phase 2 et 3 ayant porté sur 1 346 patients ayant reçu INCIVEK pendant 12 semaines en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine, administrés pendant 24 ou 48 semaines.

INCIVEK doit être administré en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Veuillez consulter les feuillets de renseignements de ces produits pour connaître les effets indésirables qui leur sont associés.

Chez les sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, les événements indésirables les plus fréquents (> 20 %) ont été la fatigue, le prurit, les nausées, les céphalées, l'affection pseudogrippale, les éruptions cutanées, l'anémie, l'insomnie, la diarrhée et la pyrexie.

Chez les sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) ont été le prurit, les éruptions cutanées, les nausées, l'anémie, la diarrhée, les vomissements, les hémorroïdes et la proctalgie.

Des effets indésirables graves du médicament sont survenus chez 3,9 % des sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, comparativement à 0,7 % des sujets traités par

l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Les événements indésirables graves les plus fréquents s'étant manifestés chez > 0,5 % des sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK ont été l'anémie et les éruptions cutanées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez 10,4 % des sujets, le traitement par INCIVEK a dû être abandonné à cause des effets indésirables du médicament. Les éruptions cutanées, l'anémie, le prurit, les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables du médicament qui ont mené le plus souvent à l'abandon du traitement par INCIVEK.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La plupart des effets indésirables signalés pendant le traitement d'association avec INCIVEK ont été de faible gravité. Chez les sujets ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, les effets indésirables les plus courants du médicament ($\geq 10\%$), tous degrés de gravité confondus, ont été le prurit, les éruptions cutanées, les nausées, l'anémie, la diarrhée, les vomissements, les hémorroïdes et la proctalgie. Une proportion de 10,4 % des sujets ont abandonné le traitement par INCIVEK à cause des effets indésirables (dans les essais contrôlés regroupés : n = 1 346).

Les effets indésirables associés à INCIVEK, tous degrés de gravité confondus, dont la fréquence est $\geq 1\%$ sont présentés au Tableau 2.

Tableau 2 – Effets cliniques indésirables du traitement d'association avec INCIVEK, tous degrés de gravité confondus, survenus chez $\geq 1\%$ des patients adultes infectés par le VHC jamais traités et traités auparavant

Résultats regroupés des études contrôlées par placebo 108, C216, 104, 104EU et 106		
Terme recommandé en vertu du classement selon le système, l'appareil ou l'organe	INCIVEK, interféron alfa péguylé et ribavirine en traitement d'association n = 1 346 (%)	Placebo/interféron alfa péguylé et ribavirine n = 764 (%)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	51,5	26,4
Éruptions cutanées	48,7	28,0
Eczéma	6,0	3,0
Œdème du visage	1,9	0,7
Éruptions exfoliatives	1,2	0,5
Infections et infestations		
Candidose orale	2,2	0,7

Résultats regroupés des études contrôlées par placebo 108, C216, 104, 104EU et 106		
Terme recommandé en vertu du classement selon le système, l'appareil ou l'organe	INCIVEK, interféron alfa péguylé et ribavirine en traitement d'association n = 1 346 (%)	Placebo/interféron alfa péguylé et ribavirine n = 764 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie	31,8	14,8
Troubles du système nerveux		
Dysgueusie	9,5	4,2
Syncope	1,5	0,4
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	1,9	0,4
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	39,5	29,2
Diarrhée	27,5	19,1
Vomissements	12,4	9,0
Hémorroïdes	12,2	2,6
Proctalgie	11,5	2,5
Prurit anal	6,2	0,9
Hémorragie rectale	3,8	0,7
Fissure anale	1,0	0
Troubles généraux et au point d'administration		
Œdème périphérique	2,3	0,4
Goût anormal du produit	1,4	0,7

Les effets indésirables mis au jour par les résultats des analyses de laboratoire ont été la thrombopénie, la lymphopénie, l'hyperuricémie, l'hypokaliémie, l'hyperbilirubinémie et l'élévation des concentrations sanguines de créatinine (voir le Tableau 3).

Éruptions cutanées

Pour les éruptions cutanées sévères, voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Dans les essais de phase 2 et 3 contrôlés par placebo, globalement, l'incidence et la gravité des éruptions cutanées se sont accrues quand INCIVEK a été administré en même temps que l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Au cours du traitement par INCIVEK, les éruptions cutanées (tous degrés de gravité confondus), en tant qu'effet indésirable du médicament, ont été signalées chez 48,7 % des patients ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK et chez 28,0 % de ceux ayant reçu l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Plus de 90 % des éruptions cutanées ont été légères ou modérées. Selon les évaluations, les éruptions cutanées signalées au cours du traitement d'association avec INCIVEK ont été des éruptions typiquement prurigineuses et eczémateuses, touchant moins de 30 % de la surface corporelle. Le plus couramment, les éruptions cutanées sont survenues au cours des quatre premières semaines, bien qu'elles puissent apparaître en tout temps durant le traitement d'association avec INCIVEK.

Il n'est pas nécessaire d'abandonner le traitement d'association avec INCIVEK en cas d'éruption cutanée légère ou modérée. L'évolution des affections cutanées doit être surveillée chez les

patients présentant une éruption légère ou modérée. Durant les essais cliniques, on a administré à la majorité des patients des antihistaminiques et des corticostéroïdes topiques. L'amélioration des éruptions cutanées est observée une fois le traitement par INCIVEK terminé ou interrompu; cependant, une résolution complète peut prendre plusieurs semaines.

Dans les essais cliniques, le prurit accompagnait le plus souvent les éruptions cutanées, bien que quelques cas de prurit sans éruptions cutanées aient également été constatés. Dans la plupart des cas, le prurit n'était pas sévère, n'a pas dicté l'abandon du traitement et s'est résorbé une fois le traitement terminé.

Anémie

Dans les essais contrôlés par placebo de phase 2 et 3, l'anémie (tous degrés de gravité confondus) a été signalée en tant qu'effet indésirable du médicament chez 31,8 % des patients ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK et chez 14,8 % de ceux ayant reçu l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Pour prendre en charge l'anémie, les doses de ribavirine ont été diminuées. Dans le traitement de l'anémie, une diminution de la dose de ribavirine a été nécessaire chez 21,6 % des patients ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK, comparativement à 9,4 % de ceux sous interféron alfa péguylé et ribavirine seulement. Dans les essais contrôlés par placebo de phase 2 et 3, 2,7 % des patients ont arrêté de prendre INCIVEK seul en raison d'une anémie et 0,9 % des patients ont abandonné le traitement d'association avec INCIVEK pour la même raison, comparativement à 0,5 % des patients sous interféron alfa péguylé et ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Signes et symptômes anorectaux

Dans les essais cliniques, des effets indésirables anorectaux (tous degrés de gravité confondus) ont été signalés chez 26,2 % des patients sous traitement d'association avec INCIVEK et chez 5,4 % des patients sous interféron alfa péguylé et ribavirine. Pour leur majorité, ces effets (p. ex. hémorroïdes, gêne anorectale, prurit anal et sensation de brûlures rectales) ont été légers ou modérés, ils n'ont entraîné que très peu de fois l'abandon du traitement et ils se sont résorbés une fois le traitement par INCIVEK terminé.

Patients co-infectés au VIH-1

Le profil d'innocuité d'INCIVEK, lorsque ce médicament est administré en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine, a été évalué dans le cadre d'une étude de phase 2 menée chez des sujets atteints d'une infection chronique au VHC de génotype 1 et d'une infection au VIH-1 (n = 60) qui n'avaient jamais reçu de traitement contre l'hépatite C. Certains sujets ne recevaient pas de traitement antirétroviral (taux de CD4 \geq 500 cellules/mm³). Chez les autres, l'infection au VIH était stable et maîtrisée (ARN du VIH < 50 copies/mL, taux de CD4 \geq 300 cellules/mm³). Ces derniers recevaient de l'éfavirenz en association avec du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine, et d'autres recevaient une association d'atazanavir et de ritonavir, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine ou de la lamivudine.

Les résultats généraux de l'analyse d'innocuité de l'association télaprévir-interféron péguylé et ribavirine dans le traitement de l'infection chronique au VHC chez les patients co-infectés au VIH et au VHC, avec ou sans traitement antirétroviral hautement actif (HAART) concomitant,

semblent être conformes à ceux qui ont été observés chez les sujets atteints seulement d'une infection chronique au VHC recevant l'association télaprévir-interféron péguylé et ribavirine à une exception près : les sujets du groupe « traitement d'association avec INCIVEK » et du groupe « interféron alfa péguylé et ribavirine » qui recevaient l'association atazanavir-ritonavir ont présenté une augmentation passagère de leur taux de bilirubine indirecte jusqu'à la semaine 2, mais ce taux était de nouveau près des valeurs de départ à la semaine 12.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables du médicament survenus chez moins de 1 % des patients ayant reçu INCIVEK sont indiqués ci-dessous par trouble touchant un appareil ou système :

Yeux : rétinopathie

Appareil gastro-intestinal : proctite

Métabolisme et nutrition : goutte

Peau et tissus sous-cutanés : réactions induites par le médicament, s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, urticaire et syndrome de Stevens-Johnson (< 0,1 %).

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Certaines anomalies des résultats des analyses de laboratoire de grade 2 ou plus selon les critères de toxicité DAIDS, qui représentent une aggravation comparativement aux valeurs initiales et qui sont considérées comme des effets indésirables du médicament liés à des anomalies des résultats des analyses de laboratoire, sont présentées au Tableau 3. Ces anomalies ont été observées chez des sujets infectés par le VHC ayant reçu le traitement d'association avec INCIVEK.

Tableau 3 – Effets indésirables du médicament liés à des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire de grade ≥ 2 selon les critères DAIDS chez des sujets infectés par le VHC

Données regroupées des études contrôlées par placebo 108, C216, 104, 104EU et 106			
Paramètres de laboratoire	Intervalle de toxicité DAIDS*	INCIVEK, interféron alfa péguylé et ribavirine en traitement d'association (%)**	Placebo/interféron alfa péguylé et ribavirine (%)
BIOCHIMIE			
Créatinine, élévation			
Grade 2	1,4-1,8 x LSN	0,9	0,4
Grade 3	1,9-3,4 x LSN	0,2	0
Hyperbilirubinémie			
Grade 2	1,6-2,5 x LSN	13,6	6,8
Grade 3	2,6-5,0 x LSN	3,6	1,1
Grade 4	> 5,0 x LSN	0,3	0,1

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated

Données regroupées des études contrôlées par placebo 108, C216, 104, 104EU et 106			
Paramètres de laboratoire	Intervalle de toxicité DAIDS*	INCIVEK, interféron alfa péguylé et ribavirine en traitement d'association (%)**	Placebo/interféron alfa péguylé et ribavirine (%)
Hyperuricémie			
Grade 2	10,1-12,0 mg/dL	17,9	2,6
Grade 3	12,1-15,0 mg/dL	4,6	0,5
Grade 4	> 15,0 mg/dL	1,1	0
Hypokaliémie			
Grade 2	2,5-2,9 mEq/L	1,6	0,3
Grade 3	2,0-2,4 mEq/L	0	0
HÉMATOLOGIE			
Hémoglobine, baisse			
Grade 2	9,0-9,9 g/dL ou toute baisse se situant entre 3,5 et 4,4 g/dL	27,0	27,0
Grade 3	7,0-8,9 g/dL ou toute baisse \geq 4,5 g/dL	51,1	24,0
Grade 4	< 7,0 g/dL	1,1	0
Nombre absolu de lymphocytes, baisse			
Grade 2	500-599/mm ³	13,1	5,6
Grade 3	350-499/mm ³	11,8	4,4
Grade 4	< 350/mm ³	4,8	0,9
Nombre de plaquettes, baisse			
Grade 2	50 000-99 999/mm ³	24,4	15,6
Grade 3	25 000-49 999/mm ³	2,8	0,9
Grade 4	< 25 000/mm ³	0,2	0,1
LIPIDES			
Cholestérol total, élévation			
Grade 2	6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dL	15,4	1,6
Grade 3	> 7,77 mmol/L > 300 mg/dL	2,0	0,1
Lipoprotéines de faible densité, élévation			
Grade 2	4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dL	6,9	2,1
Grade 3	\geq 4,91 mmol/L \geq 190 mg/dL	2,5	0,4
* Tableau de la Division of AIDS pour la classification de la gravité des événements indésirables chez les adultes et les enfants, version 1.0 (décembre 2004).			
** Incidence calculée d'après le nombre de sujets pour lesquels on possédait des données pour chacun des paramètres.			
LSN = limite supérieure de la normale			

La plupart des paramètres de laboratoire sont revenus aux valeurs observées pour l'interféron alfa péguylé et la ribavirine à la 24^e semaine, à l'exception du nombre de plaquettes, lequel est resté plus bas que celui observé dans le cas du traitement par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine jusqu'à la 48^e semaine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**).

Des élévations du taux d'acide urique dans le sérum se sont produites très souvent au cours du traitement par INCIVEK en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Après la fin du traitement par INCIVEK, le taux d'acide urique s'est typiquement abaissé au cours des 8 semaines qui ont suivi et a été comparable à celui observé chez les patients ayant reçu l'interféron alfa péguylé et la ribavirine seulement.

Autres résultats d'essais cliniques menés auprès de sujets n'ayant pas été traités auparavant

Étude C211

Selon l'analyse d'une autre étude (étude C211), le profil d'innocuité du traitement d'association avec INCIVEK à 1 125 mg administré deux fois par jour était semblable à celui observé chez les patients recevant un traitement d'association avec INCIVEK à 750 mg toutes les 8 heures (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Aucun nouveau résultat sur l'innocuité n'a été dégagé.

Effets indésirables du médicament survenus après sa commercialisation

Les effets indésirables suivants sont survenus après l'homologation d'INCIVEK. Les effets indésirables sont signalés de façon volontaire par une population dont la taille est indéterminée. Il n'est donc pas toujours possible d'établir une relation de cause à effet entre l'exposition au médicament et les réactions ni d'estimer avec précision la fréquence de celles-ci.

Troubles du sang et du système lymphatique : pancytopénie, anémie hémolytique, agranulocytose

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs : rhabdomyolyse

Troubles rénaux et urinaires : pyélonéphrite, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions ou éruptions cutanées graves**)

Troubles vasculaires : coagulation intravasculaire disséminée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- **Agents stimulant la motilité GI (gastro-intestinale)** (cisapride*) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque d'arythmies cardiaques graves, notamment la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire, la torsade de pointes et l'allongement de l'intervalle QT.
- **Agonistes bêta-adrénergiques à action prolongée** (salmétérol) : Les concentrations du salmétérol peuvent être augmentées par le télaprévir. L'administration concomitante du salmétérol et du télaprévir n'est pas recommandée. L'association peut entraîner un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires liés au salmétérol, notamment l'allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
- **Antagonistes de l'aldostérone** (éplérénone) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque d'hyperkaliémie.
- **Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha 1** (alfuzosine) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque d'hypotension ou d'arythmies cardiaques.
- **Antiarythmiques** (quinidine, flécaïnide, propafénone, amiodarone) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque de réactions graves et(ou) menaçant la vie, telles que les arythmies cardiaques.
- **Anticoagulants** (warfarine) : Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec le télaprévir. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) lors de l'administration concomitante de warfarine et de télaprévir.
- **Anticonvulsivants** (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) : **CONTRE-INDIQUÉS**. Risque d'exposition inférieure au télaprévir et de perte d'efficacité de cette molécule.
- **Antihistaminiques** (astémizole*, terfénadine*) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque de réactions graves et(ou) menaçant la vie, telles que les arythmies cardiaques.
- **Antimycobactériens** (rifampine) : **CONTRE-INDIQUÉS**. La rifampine réduit de façon significative les concentrations plasmatiques du télaprévir.
- **Dérivés de l'ergot** (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque de toxicité aiguë à l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques ou une ischémie.

- **Immunosuppresseurs** (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus) : Les concentrations des immunosuppresseurs peuvent être accrues par le télaprévir. L'utilisation du télaprévir chez les patients ayant subi une greffe d'organe n'a pas encore été étudiée.
- **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** (lovastatine, simvastatine) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque de myopathie, notamment la rhabdomyolyse.
- **Inhibiteurs de la PDE5** : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque d'hypotension et(ou) d'arythmies cardiaques.
 - sildénafil (seulement lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)
 - vardénafil
- **Neuroleptiques** (pimozide) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque de réactions indésirables graves et(ou) menaçant la vie, telles que les arythmies cardiaques.
- **Produits à base d'herbes médicinales** (millepertuis) : **CONTRE-INDIQUÉS**. Les concentrations plasmatiques du télaprévir peuvent être réduites par l'utilisation concomitante de millepertuis (préparation d'herbe médicinale). Les préparations contenant du millepertuis ne devraient donc pas être administrées en concomitance avec le télaprévir.
- **Sédatifs/hypnotiques** (midazolam par voie orale*, triazolam) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque accru de sédation ou de dépression respiratoire.
- **Triptans** (élétriptan) : **CONTRE-INDIQUÉS** en raison du risque de vasospasmes des artères coronaires, d'ischémie myocardique transitoire, d'infarctus du myocarde, de tachycardie ventriculaire et de fibrillation ventriculaire.

* Produit non commercialisé au Canada.

Aperçu

Effet potentiel d'INCIVEK sur d'autres médicaments

INCIVEK est un inhibiteur puissant du CYP3A et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), de l'OATP1B1 et de l'OATP2B1. L'administration concomitante d'INCIVEK et de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A et(ou) des substrats des transporteurs que sont la P-gp, l'OATP1B1 et l'OATP2B1 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut accroître ou prolonger leur effet thérapeutique et causer des effets indésirables (voir Tableau 4). **Si des ajustements posologiques des médicaments concomitants sont effectués au cours du traitement par INCIVEK, il faudra réajuster la dose de ces médicaments au terme de l'administration d'INCIVEK.**

Effet potentiel des autres médicaments sur INCIVEK

INCIVEK est un substrat du CYP3A et de la P-gp; par conséquent, les médicaments inducteurs du CYP3A et(ou) de la P-gp peuvent réduire les concentrations plasmatiques d'INCIVEK et en diminuer l'effet thérapeutique. L'administration concomitante d'INCIVEK et de médicaments inhibiteurs du CYP3A et(ou) de la P-gp peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'INCIVEK.

Interactions médicament-médicament

INCIVEK est contre-indiqué en association avec des médicaments dont l'élimination est fortement tributaire du CYP3A et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et(ou) menaçant la vie (index thérapeutique étroit). INCIVEK est également contre-indiqué en association avec des médicaments fortement inducteurs du CYP3A et pouvant ainsi entraîner une plus faible exposition à INCIVEK ou une diminution de son efficacité (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Les interactions établies et celles potentiellement importantes sont indiquées au Tableau 4. Ce tableau présente l'effet de la concentration d'INCIVEK ou du médicament administré en concomitance avec INCIVEK. Ces recommandations sont fondées sur les données des études sur les interactions médicamenteuses de l'un ou l'autre des médicaments (indiquées par un *) ou sur les interactions présumées selon l'ampleur escomptée de l'interaction et le risque d'événements indésirables graves ou la perte d'efficacité. La plupart des études sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées avec une dose de télaprévir (INCIVEK) de 750 mg toutes les 8 heures. Comme la posologie à 1 125 mg deux fois par jour équivaut à la même dose quotidienne totale d'INCIVEK correspondant à une exposition similaire, les interactions médicamenteuses relatives devraient être similaires après l'administration de doses multiples (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétiques**).

Tableau 4 – Interactions médicamenteuses établies et potentiellement importantes : des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées selon les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prévues (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE pour connaître l'ampleur des interactions).

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
AGENT ANTIGOUTTEUX		
colchicines	↑ colchicine	<p>La colchicine ne doit pas être administrée en même temps que le télaprévir aux patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique en raison du risque de toxicité liée à la colchicine. Il est recommandé de réduire la dose de colchicine ou d'arrêter le traitement par la colchicine chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est normale.</p> <p><u>Traitement des poussées de goutte – administration concomitante de colchicine aux patients traités par le télaprévir :</u> Une dose de 0,6 mg (un comprimé), suivie d'une dose de 0,3 mg (un demi-comprimé) une heure plus tard. Ne pas répéter ce traitement avant 3 jours.</p> <p><u>Utilisation prophylactique contre les poussées de goutte – administration concomitante de colchicine aux patients traités par le télaprévir :</u> Si le schéma original était de 0,6 mg deux fois par jour, la posologie doit être ajustée à 0,3 mg une fois par jour. Si le schéma original était de 0,6 mg une fois par jour, la posologie doit être ajustée à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p><u>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) – administration concomitante de colchicine chez les patients traités par le télaprévir :</u> Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour).</p>

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
ANALGÉSIQUE NARCOTIQUE		
méthadone*	↓ R-méthadone	Les concentrations de méthadone étaient réduites lorsque celle-ci a été administrée en concomitance avec le télaprévir. Aucun ajustement de la dose de méthadone n'est nécessaire lors de l'instauration du traitement concomitant par le télaprévir. Toutefois, une surveillance clinique est recommandée étant donné que la dose de méthadone pendant le traitement d'entretien peut nécessiter un ajustement chez certains patients. La présence d'un allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes a été signalée lors du traitement par la méthadone.
ANALGÉSIQUES		
alfentanil fentanyl	↑ alfentanil ↑ fentanyl	Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables (y compris la dépression respiratoire) est recommandée lorsque le télaprévir est administré en concomitance avec l'alfentanil ou le fentanyl, incluant les préparations de fentanyl transdermiques ou transmuqueuses à libération prolongée.
ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
bosentan	↑ bosentan	<u>Co-administration du bosentan chez les patients traités par INCIVEK :</u> Chez les patients qui prennent INCIVEK depuis au moins 10 jours, la dose de départ du bosentan doit être de 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours, selon la tolérance du patient. <u>Co-administration d'INCIVEK chez les patients traités au bosentan :</u> Le traitement au bosentan doit être interrompu au moins 36 heures avant l'instauration du traitement par INCIVEK. Il faut attendre au moins 10 jours après l'instauration du traitement par INCIVEK pour reprendre le traitement au bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou aux deux jours, selon la tolérance du patient.
ANTIARYTHMIQUES		
lidocaïne (voie générale)	↑ lidocaïne	Le télaprévir peut augmenter les concentrations de lidocaïne administrée par voie générale. La prudence est de rigueur et une surveillance clinique est recommandée lors de l'administration concomitante d'un antibactérien et du télaprévir.

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
digoxine*	↑ digoxine	Les concentrations de digoxine étaient accrues lorsque le télaprévir a été administré en concomitance. La dose la plus faible de digoxine doit être prescrite initialement. Les concentrations sériques de digoxine devraient être surveillées et utilisées pour ajuster la dose de digoxine en vue d'obtenir l'effet clinique souhaité.
ANTIBACTÉRIENS		
clarithromycine érythromycine télithromycine	↑ télaprévir ↑ antibactériens	L'administration concomitante du télaprévir et d'un antibactérien peut accroître les concentrations respectives des agents. La prudence est de rigueur et une surveillance clinique est recommandée lors de l'administration concomitante d'un antibactérien et du télaprévir. Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été signalés lors de l'administration de la clarithromycine et de l'érythromycine. Un allongement de l'intervalle QT a également été signalé lors de l'administration de la télithromycine.
ANTICOAGULANT		
warfarine	↑ ou ↓ warfarine	Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées lorsque celle-ci est administrée en association avec le télaprévir. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) lors de l'administration concomitante de warfarine et de télaprévir.
ANTICONVULSIVANTS		
carbamazépine* phénobarbital phénytoïne*	↓ télaprévir ↔ carbamazépine ↑ phénytoïne ↑ ou ↓ phénobarbital	Les études ont révélé que l'administration concomitante du télaprévir et d'anticonvulsivants (carbamazépine et phénytoïne) réduit de façon significative les concentrations de télaprévir (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). L'administration concomitante du télaprévir et d'anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) peut entraîner un taux sous-optimal de télaprévir et la perte de la réponse virologique. L'administration concomitante du télaprévir et de la carbamazépine, du phénobarbital ou de la phénytoïne est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		Étant donné que plusieurs enzymes participent au métabolisme du voriconazole, il est difficile de prévoir les interactions avec le télaprévir. Le voriconazole ne doit pas être administré aux patients recevant le télaprévir à moins qu'une évaluation du rapport bienfaits/risques ne justifie son utilisation.
ANTIMYCOBACTÉRIEN		
rifabutine	↓ télaprévir ↑ rifabutine	Les concentrations de télaprévir peuvent être diminuées tandis que celles de la rifabutine peuvent être accrues au cours de leur administration concomitante. Le télaprévir peut se révéler moins efficace en raison de ses concentrations diminuées. L'utilisation concomitante de la rifabutine et du télaprévir n'est pas recommandée.
ANTIVIRAUX ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP) DU VIH		
atazanavir/ritonavir*	↓ télaprévir ↑ atazanavir	Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé traités en concomitance par le télaprévir et l'atazanavir/ritonavir, l'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre était diminuée, tandis que l'exposition à l'atazanavir à l'état d'équilibre était accrue.
darunavir/ritonavir*	↓ télaprévir ↓ darunavir	Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé traités en concomitance par le télaprévir et le darunavir/ritonavir, l'exposition au télaprévir et au darunavir à l'état d'équilibre était diminuée. Le télaprévir ne doit pas être administré aux patients qui reçoivent du darunavir.
fosamprénavir/ritonavir*	↓ télaprévir ↓ amprénavir	Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé traités en concomitance par le télaprévir et le fosamprénavir/ritonavir, l'exposition au télaprévir et à l'amprénavir à l'état d'équilibre était diminuée. Le télaprévir ne doit pas être administré aux patients qui reçoivent du fosamprénavir.
lopinavir/ritonavir*	↓ télaprévir ↔ lopinavir	Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé traités en concomitance par le télaprévir et le lopinavir/ritonavir, l'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre était diminuée, tandis que l'exposition au lopinavir à l'état d'équilibre n'a pas été modifiée. Le télaprévir ne doit pas être administré aux patients qui reçoivent du lopinavir.

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
ANTIVIRAUX ANTI-VIH : INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)		
éfavirenz*	↓ télaprévir ↓ éfavirenz	Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé traités en concomitance par le télaprévir et l'éfavirenz, l'exposition à l'éfavirenz et au télaprévir à l'état d'équilibre était diminuée. Lors de l'administration concomitante du télaprévir à une dose de 1 125 mg toutes les 8 heures, l'exposition au télaprévir a diminué et a été partiellement neutralisée.
ANTIVIRAUX ANTI-VIH : INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)		
fumarate de ténofovir disoproxil*	↔ télaprévir ↑ ténofovir	Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante du télaprévir et du ténofovir a entraîné une augmentation de l'exposition au ténofovir qui dicte une surveillance clinique et par des épreuves de laboratoire accrue. L'augmentation de l'exposition au ténofovir était moindre lorsqu'une association de ténofovir et d'éfavirenz a été administrée en concomitance avec le télaprévir à des doses de 1 125 mg toutes les 8 heures.
BENZODIAZÉPINES		
alprazolam* diazépam	↑ alprazolam ↑ diazépam	L'utilisation concomitante de l'alprazolam et du télaprévir augmente l'exposition à l'alprazolam. Une surveillance clinique s'impose. L'exposition au diazépam peut être augmentée lorsque celui-ci est administré en concomitance avec le télaprévir. Il faut faire preuve de prudence et envisager une réduction de la dose de diazépam.
midazolam administré par voie parentérale*	↑ midazolam	L'utilisation concomitante du midazolam administré par voie parentérale et du télaprévir a augmenté l'exposition au midazolam. L'administration concomitante doit se faire dans un contexte où une surveillance clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et(ou) d'une sédation prolongée sont assurées. Une réduction de la dose du midazolam doit être envisagée, particulièrement si plusieurs doses de midazolam sont administrées.

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
zolpidem (sédatif non benzodiazépinique)* buspirone (sédatif non benzodiazépinique)	↓ zolpidem ↑ buspirone	L'exposition au zolpidem était diminuée lors de l'administration concomitante de télaprévir. Une surveillance clinique et un ajustement de la dose de zolpidem sont recommandés en vue d'obtenir la réponse clinique souhaitée. L'exposition à la buspirone peut être accrue lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec le télaprévir. Il faut faire preuve de prudence et envisager la réduction de la dose de buspirone.
BÊTABLOQUANT PAR INHALATION		
salmétérol	↑ salmétérol	L'administration concomitante du salmétérol et du télaprévir n'est pas recommandée. Les concentrations de salmétérol peuvent être augmentées en présence du télaprévir. L'association peut entraîner un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires liés au salmétérol, notamment l'allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX/ŒSTROGÈNES		
éthinyloestradiol* noréthindrone*	↓ éthinyloestradiol ↔ noréthindrone	L'exposition à l'éthinyloestradiol était diminuée lorsque celui-ci était administré en concomitance avec le télaprévir. D'autres méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées lorsque les contraceptifs hormonaux sont administrés en concomitance avec le télaprévir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). Les patientes utilisant des œstrogènes comme hormonothérapie substitutive doivent se soumettre à une surveillance clinique pour déceler tout signe de déficit en œstrogènes.
CORTICOSTÉROÏDES		
dexaméthasone (voie générale)	↓ télaprévir	La dexaméthasone par voie générale exerce un effet inducteur sur le CYP3A et peut, par conséquent, diminuer les concentrations plasmatiques du télaprévir. Cette diminution peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du télaprévir. Cette association doit donc être utilisée avec prudence ou il faut envisager l'administration de médicaments de rechange.

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
fluticasone budésonide <i>par inhalation/voie nasale</i>	↑ fluticasone ↑ budésonide	L'utilisation concomitante de la fluticasone ou du budésonide par inhalation et du télaprévir peut augmenter les concentrations plasmatiques de la fluticasone ou du budésonide, entraînant des concentrations sériques significativement réduites de cortisol. L'administration concomitante de la fluticasone ou du budésonide et du télaprévir n'est pas recommandée à moins que les bienfaits escomptés pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
cyclosporine* sirolimus tacrolimus*	↑ cyclosporine ↑ sirolimus ↑ tacrolimus	<p>Les concentrations plasmatiques de la cyclosporine et du tacrolimus sont augmentées de façon marquée lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec le télaprévir. La concentration plasmatique du sirolimus peut être accrue si celui-ci est administré en concomitance avec le télaprévir bien que cette observation n'ait pas été étudiée.</p> <p>Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT. L'utilisation du télaprévir chez les patients ayant subi une greffe d'organe n'a pas été étudiée et, par conséquent, n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
INHIBITEURS CALCIQUES		
amlodipine* diltiazem félodipine nicardipine nifédipine nisoldipine vérapamil	↑ amlodipine ↑ inhibiteurs calciques	<p>L'exposition à l'amlodipine était accrue lorsque celle-ci a été administrée en concomitance avec le télaprévir. Il faut faire preuve de prudence et envisager la réduction de la dose d'amlodipine. Une surveillance clinique est recommandée.</p> <p>Les concentrations des autres inhibiteurs calciques peuvent être accrues lorsque le télaprévir est administré en concomitance. La prudence s'impose et une surveillance clinique est recommandée.</p>

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE		
atorvastatine* fluvastatine pravastatine rosuvastatine	↑ statine	<p>La concentration plasmatique de l'atorvastatine augmente de façon marquée lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec le télaprévir. L'administration concomitante du télaprévir et de l'atorvastatine doit être évitée.</p> <p>L'utilisation concomitante du télaprévir et de la lovastatine ou de la simvastatine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Dans le cas de la rosuvastatine et de la pravastatine, le risque d'interactions médicamenteuses est inconnu; par conséquent, la prudence est de mise.</p> <p>Il est peu probable que la fluvastatine interagisse avec le télaprévir.</p>
INHIBITEURS DE LA PDE-5		
sildénafil tadalafil	↑ inhibiteurs de la PDE-5	<p>Les concentrations des inhibiteurs de la PDE-5 peuvent être accrues lors de l'administration concomitante du télaprévir. Dans le cas du traitement de la dysfonction érectile, le sildénafil administré en une seule dose ne dépassant pas 25 mg en 48 heures ou le tadalafil en une dose ne dépassant pas 10 mg en 72 heures peuvent être utilisés sous réserve d'une surveillance accrue visant à déceler toute manifestation d'événements indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5. La prudence s'impose et une surveillance clinique est recommandée.</p> <p>L'administration concomitante du vardénafil et du télaprévir est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>L'administration concomitante du sildénafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et du télaprévir est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>L'administration concomitante du tadalafil et du télaprévir dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas recommandée.</p>

Classe du médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'INCIVEK ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
SÉCRÉTAGOGUE DE L'INSULINE		
répaglinide	↑ répaglinide	La prudence s'impose et une surveillance clinique est recommandée.
* Ces interactions ont été étudiées (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). La direction des flèches (↑ = <i>augmentation</i> , ↓ = <i>diminution</i> , ↔ = <i>aucun changement</i>) indique la direction du changement des paramètres pharmacocinétiques.		

En plus des médicaments mentionnés au Tableau 4, l'interaction entre INCIVEK et les médicaments suivants a été évaluée dans le cadre d'études cliniques et aucun ajustement de la dose de l'un ou l'autre médicament n'a été nécessaire (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**) : esoméprazole, raltégravir et buprénorphine.

Médicaments réputés pour allonger l'intervalle QTc

Les médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc doivent être administrés avec prudence chez les patients recevant INCIVEK. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et(ou) à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les suivants : antipsychotiques (p. ex. halopéridol), antidépresseurs (p. ex. fluoxétine), opiacés (p. ex. méthadone), antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine), antibiotiques quinolones (p. ex. moxifloxacine), antipaludéens (p. ex. quinine), antifongiques de type azole (p. ex. kétoconazole), agonistes bêta-2 adrénergiques (p. ex. salmétérol). Voir le Tableau 1 pour connaître les médicaments antiarythmiques contre-indiqués.

INCIVEK est un substrat du CYP3A4. Le risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc peut être accru si INCIVEK est administré en présence d'inhibiteurs du CYP3A4, tels que le ritonavir, le kétoconazole et l'érythromycine. INCIVEK est également un inhibiteur du CYP3A4 et il devrait accroître l'exposition des médicaments qui allongent également l'intervalle QTc, dont l'érythromycine, le kétoconazole, l'halopéridol, le salmétérol et le vardénafil. La prudence est de rigueur si ces médicaments doivent être administrés en concomitance avec INCIVEK.

La prudence est de rigueur lors de l'utilisation d'INCIVEK en association avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes, incluant, sans s'y limiter, les agents suivants : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques connexes, laxatifs et lavements, ainsi que l'amphotéricine B.

Les listes ci-dessus des médicaments qui interagissent potentiellement avec le télaprèvir ne sont pas exhaustives. Des sources de renseignements à jour doivent être consultées pour connaître les nouveaux médicaments approuvés qui allongent l'intervalle QTc, ainsi que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont récemment été établis (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation ECG**).

Interaction médicament-aliment

L'exposition générale (ASC) au télaprévir a été réduite d'environ 73 % lorsque le télaprévir a été administré à des patients à jeun, comparativement à son administration chez des patients ayant pris un repas à teneur en lipides standard (533 kcal, 21 g de lipides). Par conséquent, INCIVEK doit toujours être pris avec de la nourriture (pas d'aliments à faible teneur en lipides) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

L'utilisation concomitante d'INCIVEK et du millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou d'un produit contenant du millepertuis, est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**, Tableau 1).

L'administration concomitante du télaprévir et du millepertuis peut diminuer considérablement les concentrations du télaprévir, entraîner des taux sous-optimaux de télaprévir et mener à une perte de la réponse virologique.

Interactions du médicament sur les analyses de laboratoire

Les interactions entre ce médicament et les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

INCIVEK (télaprévir) **ne doit pas** être administré en monothérapie et doit seulement être prescrit avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Pour connaître les consignes précises concernant la posologie de l'interféron alfa péguylé et de la ribavirine, consultez la monographie de produit appropriée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'INCIVEK n'est recommandé chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'innocuité et l'efficacité du traitement d'association avec INCIVEK n'ont pas été établies chez les sujets infectés par le VHC présentant une ClCr ≤ 50 mL/minute (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénale** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Insuffisance hépatique

L'administration d'INCIVEK n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh, score ≥ 7) ou d'une hépatopathie décompensée. Aucun ajustement de la dose d'INCIVEK n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh, score de 5-6) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Patients atteints de cirrhose

Les patients atteints de cirrhose peuvent tirer des bienfaits d'un traitement d'une durée de 48 semaines par l'association interféron alfa péguylé et ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée des comprimés INCIVEK est de 1 125 mg (trois comprimés de 375 mg) par voie orale deux fois par jour (à intervalle de 10 à 14 heures) avec de la nourriture (pas d'aliments à faible teneur en lipides) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétiques et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétiques**). La dose quotidienne totale est de six comprimés (2 250 mg).

La dose d'INCIVEK ne doit pas être réduite afin de prévenir l'échec thérapeutique. Consultez les renseignements d'ordonnance des médicaments respectifs pour connaître la modification des doses d'interféron alfa péguylé et de ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Durée du traitement

La durée recommandée du traitement par INCIVEK est de 12 semaines en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Les taux d'ARN du VHC doivent être surveillés à la 4^e et à la 12^e semaine afin de déterminer la durée du traitement d'association et d'évaluer la futilité du traitement (voir les Tableaux 5 et 6).

Dans le but d'évaluer l'admissibilité des patients au traitement selon la réponse à la 4^e et à la 12^e semaine (voir le Tableau 5), un résultat du taux d'ARN du VHC « indécélable » (cible non décelée) est nécessaire; un résultat confirmé d'ARN du VHC « décelable mais sous la limite quantifiable » ne doit pas être considéré comme équivalent à un résultat d'ARN du VHC « indécélable » (cible non décelée) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**).

Les patients atteints de cirrhose n'ayant pas été traités auparavant qui présentent des taux d'ARN du VHC indécélables (cible non décelée) à la 4^e et à la 12^e semaine du traitement d'association avec INCIVEK peuvent tirer des bienfaits d'un traitement additionnel de 36 semaines par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine (48 semaines au total) (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Tableau 5 – Durées de traitement recommandées (voir également le Tableau 6 pour connaître les règles déterminant la futilité des traitements)

Patients n’ayant pas été traités auparavant et patients ayant connu une rechute			
ARN du VHC^a	Trithérapie INCIVEK, interféron alfa péguylé et ribavirine	Bithérapie interféron alfa péguylé et ribavirine	Durée totale du traitement
Taux indécélable à la 4 ^e et à la 12 ^e semaine	12 premières semaines	12 semaines additionnelles	24 semaines
Taux décelable (1 000 UI/mL ou moins) à la 4 ^e et(ou) à la 12 ^e semaine	12 premières semaines	36 semaines additionnelles	48 semaines
Patients ayant déjà présenté une réponse partielle et patients non répondants			
	Trithérapie INCIVEK, interféron alfa péguylé et ribavirine	Bithérapie interféron alfa péguylé et ribavirine	Durée totale du traitement
Tous les patients	12 premières semaines	36 semaines additionnelles	48 semaines

^a Dans les essais cliniques, le taux plasmatique d’ARN du VHC était mesuré à l’aide de l’appareil d’analyse COBAS[®] TaqMan[®] avec une limite inférieure de quantification de 25 UI/mL et un seuil de détection de 10 UI/mL. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire** pour avoir une description des recommandations en matière de test de l’ARN du VHC.

Abandon du traitement

Il est peu probable que les patients présentant une réponse virale inadéquate atteignent une réponse virale soutenue et ils peuvent développer une résistance en cours de traitement (voir **MICROBIOLOGIE**). L’abandon du traitement est recommandé chez tous les patients présentant 1) des taux d’ARN du VHC supérieurs à 1 000 UI/mL à la 4^e ou à la 12^e semaine de traitement ou 2) des taux décelables confirmés d’ARN du VHC à la 24^e semaine de traitement (voir le Tableau 6).

Tableau 6 – Règles déterminant la futilité des traitements : tous les patients

ARN du VHC	Action
4 ^e semaine ou 12 ^e semaine : taux supérieur à 1 000 UI/mL	Arrêter la prise d’INCIVEK et de l’interféron alfa péguylé et de la ribavirine (le traitement par INCIVEK prend fin après 12 semaines)
24 ^e semaine : taux décelable	Arrêter la prise de l’interféron alfa péguylé et de la ribavirine

Si la prise d'interféron alfa péguylé ou de ribavirine est arrêtée, quelle que soit la raison, INCIVEK doit également être interrompu.

Si le traitement par INCIVEK est arrêté en raison d'effets indésirables liés au médicament ou de l'absence d'une réponse virologique, le traitement par INCIVEK ne doit pas être réinstauré. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour connaître les consignes concernant l'arrêt de la prise d'INCIVEK et la prise en charge des événements indésirables.

Il n'existe pas de données sur la reprise du traitement chez les patients qui n'ont pu terminer un traitement par un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC, tel qu'INCIVEK, ou sur la reprise du traitement par INCIVEK (voir **MICROBIOLOGIE**). La réinstauration d'un traitement ou la reprise du traitement n'est pas recommandée.

Consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alfa péguylé et de la ribavirine pour connaître les recommandations relatives à l'interruption ou l'arrêt du traitement ou à la reprise de l'administration de ces médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible avec des aliments dans les 6 heures suivant l'heure prévue de cette dose. S'il s'est écoulé plus de 6 heures depuis l'heure de la dose oubliée, le patient ne doit pas prendre cette dose, mais poursuivre avec la dose suivante à l'heure normalement prévue.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

L'administration de charbon activé peut également être utilisée pour aider à éliminer les substances actives non absorbées. Les mesures générales de soutien sont recommandées.

La dose la plus élevée administrée, qui a été documentée, est de 1 875 mg toutes les 8 heures pendant 4 jours chez des sujets en bonne santé recevant INCIVEK seul. Dans cette étude, les événements indésirables fréquents suivants ont été signalés plus souvent avec la dose de 1 875 mg administrée toutes les 8 heures qu'avec la dose de 750 mg toutes les 8 heures : nausées, céphalées, diarrhée, perte d'appétit, dysgueusie et vomissements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour traiter les cas de surdose d'INCIVEK. Le traitement consiste à prendre des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux, des électrocardiographies et l'observation de l'état clinique du patient.

On ignore si le télaprévir est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le télaprévir est un agent antiviral à action directe (AAD) contre le virus de l'hépatite C. INCIVEK (télaprévir) est un inhibiteur spécifique de la protéase NS3-4A du VHC, laquelle joue un rôle essentiel dans la réplication virale.

Pharmacodynamique

Évaluation ÉCG

Une étude croisée à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par témoin actif a été menée pour évaluer l'effet du télaprévir sur les paramètres ÉCG chez 44 sujets en bonne santé qui ont permis d'obtenir 38 tracés ÉCG évaluable.

Les sujets en bonne santé ont reçu le télaprévir aux doses suivantes :

Une dose de 750 mg, toutes les 8 heures du 1^{er} au 4^e jour, suivie d'une seule dose de 750 mg le matin du 5^e jour

Une dose de 1 875 mg toutes les 8 heures du 1^{er} au 4^e jour, suivie d'une seule dose de 1 875 mg le matin du 5^e jour

Les concentrations plasmatiques liées à la dose de 1 875 mg de télaprévir, toutes les 8 heures, notées au cours de cette étude (C_{max} moyenne = 4 230 ng/mL) étaient comparables à celles observées chez les patients infectés par le VHC qui ont reçu le télaprévir à une dose de 750 mg toutes les 8 heures en association avec l'interféron alfa-2a péguylé et la ribavirine (Tableau 7). Les concentrations plasmatiques liées à la dose de 750 mg toutes les 8 heures chez les sujets en bonne santé étaient légèrement plus faibles que celles de la population de patients cible (Tableau 7).

Le 5^e jour du traitement, le télaprévir administré à raison de 1 875 mg toutes les 8 heures a été associé à des allongements statistiquement significatifs de l'intervalle QTcF avec une augmentation moyenne maximale de 8,0 msec (IC à 90 %, 5,1 à 10,9) (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments réputés pour allonger l'intervalle QTc**). La signification clinique potentielle de ces résultats est incertaine.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du télaprévir ont été évaluées chez des sujets adultes en bonne santé et chez des sujets atteints d'hépatite C chronique (Tableau 7).

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques d’INCIVEK chez des sujets adultes en bonne santé et des sujets atteints d’hépatite C chronique (HCC)

Paramètres pharmacocinétiques d’INCIVEK (750 mg, toutes les 8 h)	Sujets en bonne santé (n = 39)	Sujets atteints d’HCC n’ayant pas été traités auparavant (n = 641)	Sujets atteints d’HCC ayant déjà été traités (n = 191)
C _{max} (ng/mL)	3 040 (662)	3 260 (946)	3 990 (1 120)
C _{min} (ng/mL)	1 960 (548)	2 690 (827)	3 340 (1 170)
ASC _{8 h} (ng*h/mL)	19 900 (4 710)	24 400 (7 180)	30 100 (8 720)

L’exposition au télaprévir était similaire, que la dose quotidienne totale de 2 250 mg ait été administrée à raison de 750 mg toutes les 8 heures ou de 1 125 mg deux fois par jour. D’après la modélisation pharmacocinétique de l’exposition d’une population au télaprévir à l’état d’équilibre, les rapports entre les moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés (IC à 90 %) de la dose de 1 125 mg administrée deux fois par jour *versus* celle de 750 mg toutes les 8 heures étaient de 1,08 (1,02; 1,13) pour l’ASC_{24,ée}, de 0,878 (0,827; 0,930) pour la C_{min,ée} et de 1,18 (1,12; 1,24) pour la C_{max,ée}.

Absorption :

Absorption et biodisponibilité

Le télaprévir est disponible sous forme orale, la plus grande partie étant absorbée dans l’intestin grêle, en l’absence de signes probants d’absorption dans le côlon. Les concentrations plasmatiques maximales après une seule dose de télaprévir sont généralement atteintes après 4 à 5 heures. Des études *in vitro* réalisées sur des cellules humaines Caco-2 ont indiqué que le télaprévir est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L’exposition au télaprévir est plus élevée au cours de l’administration concomitante avec l’interféron alfa péguylé et la ribavirine qu’après l’administration d’INCIVEK seul.

Effet des aliments sur l’absorption orale

L’exposition générale (ASC) au télaprévir a été réduite d’environ 73 % lorsque ce médicament a été administré à des patients à jeun, comparativement à son administration chez des patients ayant pris un repas à teneur standard en lipides (533 kcal, 21 g de lipides). De plus, le contenu lipidique du repas a significativement modifié l’exposition au télaprévir. En effet, l’exposition au télaprévir était réduite d’environ 39 % lors de la prise d’un repas à faible teneur en lipides (249 kcal, 3,6 g de lipides) et d’environ 26 % lors de la prise d’un repas à faible teneur en calories et riche en protéines (260 kcal, 9 g de lipides), alors qu’elle a été accrue d’environ 20 % lors de la prise d’un repas riche en lipides (928 kcal, 56 g de lipides), comparativement à l’administration de télaprévir en même temps qu’un repas à teneur lipidique standard. Lors d’essais de phase 3, INCIVEK a été administré dans les 30 minutes suivant la fin d’un repas ou d’une collation contenant environ 20 grammes de lipides. Par conséquent, INCIVEK doit toujours être pris avec de la nourriture (pas d’aliments à faible teneur en lipides).

Distribution : Le télaprévir se lie aux protéines plasmatiques humaines à un degré d'environ 59 à 76 %. Le télaprévir se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à l'albumine et la liaison est dépendante de la concentration, elle diminue si les concentrations de télaprévir augmentent. Après l'administration orale, le volume de distribution apparent habituel (Vd/F) était estimé à 252 L, avec une variabilité entre les patients de 72 %.

Métabolisme : Le télaprévir est fortement métabolisé dans le foie, notamment par hydrolyse, oxydation et réduction. Plusieurs métabolites ont été détectés dans les fèces, le plasma et l'urine. Après l'administration de doses orales répétées, le R-diaastéréomère du télaprévir (30 fois moins actif), l'acide pyrazinoïque et un métabolite qui a subi une réduction au niveau du lien α -cétamide du télaprévir (inactif) se sont révélés les métabolites prédominants du télaprévir. Des études *in vitro* utilisant les isoformes du cytochrome (CYP) P450 humain recombinant ont indiqué que le CYP3A4 était le principal isoforme du métabolisme du télaprévir médié par le CYP. Des études *in vitro* sur les aldo-céto réductases recombinantes ont révélé que ce type de réductase, et peut-être même d'autres, sont également responsables de la réduction du télaprévir. D'autres enzymes protéolytiques participent elles aussi à l'hydrolyse du télaprévir. Ces voies du métabolisme qui ne sont pas médiées par le CYP semblent vraisemblablement jouer un rôle majeur après l'administration de plusieurs doses de télaprévir.

Excrétion : Après l'administration d'une seule dose orale de 750 mg de télaprévir marqué au ^{14}C à des sujets en bonne santé, 90 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les fèces, l'urine et l'air expiré, 96 heures après l'administration de la dose. Le taux médian de récupération de la dose radioactive administrée était d'environ 82 % dans les fèces, de 9 % dans l'air expiré et de 1 % dans l'urine. Le pourcentage de télaprévir marqué au ^{14}C sous forme inchangée et du R-diaastéréomère du télaprévir ayant fait l'objet d'une récupération totale de la radioactivité dans les fèces était de 31,9 % et de 18,8 %, respectivement. Après l'administration orale, la clairance totale apparente (Cl/F) était estimée à 32,4 L/h avec une variabilité entre les sujets de 27,2 %. La demi-vie d'élimination moyenne après l'administration d'une seule dose orale de 750 mg de télaprévir variait habituellement de 4,0 à 4,7 heures. À l'état d'équilibre, la demi-vie efficace se situe entre 9 et 11 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Sexe : L'effet du sexe du sujet sur la pharmacocinétique du télaprévir a été évalué à l'aide de données pharmacocinétiques de population tirées d'études de phase 2 et 3 portant sur le télaprévir. Aucun ajustement des doses selon le sexe n'est jugé nécessaire.

Race : Les analyses pharmacocinétiques de population portant sur le télaprévir chez des sujets infectés par le VHC ont indiqué que la race n'avait aucun effet apparent sur l'exposition au télaprévir.

Insuffisance hépatique :

L'administration d'INCIVEK est déconseillée chez les sujets infectés par le VHC et atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre a été réduite de 46 % chez les sujets non porteurs du VHC atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) comparativement à des sujets en bonne santé.

La pharmacocinétique du télaprévir chez les sujets non porteurs du VHC atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'a pas été étudiée.

Aucun ajustement de la dose d'INCIVEK n'est nécessaire lorsqu'il est administré à des sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère. L'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre a été réduite de 15 % chez les sujets non porteurs du VHC atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) comparativement à des sujets en bonne santé.

Chez des sujets atteints d'une infection au VHC chronique ayant déjà été traités qui présentaient une hépatopathie compensée et étaient traités par INCIVEK en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine, les sujets atteints de cirrhose avaient des paramètres pharmacocinétiques similaires, comparativement à ceux non atteints de cirrhose.

Insuffisance rénale : Après l'administration d'une seule dose de 750 mg à des sujets non porteurs du VHC et atteints d'une insuffisance rénale sévère ($ClCr < 30$ mL/min), la C_{max} et l'ASC moyennes du télaprévir étaient accrues de 10 % et de 21 %, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à 25 °C; de courtes périodes de variation entre 15 et 30 °C sont permises.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des médicaments non utilisés ou périmés :

L'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées et l'élimination dans les ordures ménagères doit être évitée. Utiliser les « systèmes de collecte » locaux, le cas échéant.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques :

INCIVEK (télaprévir) est présenté en comprimés enrobés par film mauve ayant la forme d'une capsule pour une administration par voie orale. Chaque comprimé porte l'inscription en creux « V 375 » sur un côté.

Composition :

Chaque comprimé contient 375 mg de télaprévir et les ingrédients suivants : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, colorant rouge D&C no 40, phosphate de calcium dibasique (anhydre), colorant bleu FD&C no 2, succinate d'acétate d'hypromellose, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium, talc et dioxyde de titane.

Conditionnement :

INCIVEK est conditionné comme suit :

- emballage pour 28 jours contenant chacun 4 boîtes hebdomadaires de 7 plaquettes alvéolées (6 comprimés par plaquette) : dose administrée deux fois par jour.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

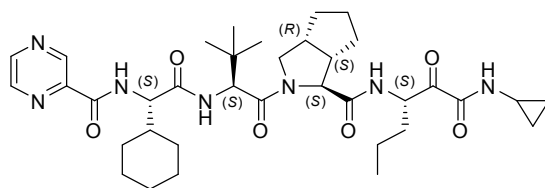
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Télaprévir

Formule chimique : (1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-[(2*S*)-2-({(2*S*)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acétyl)amino]-3,3-diméthylbutanoyl]-*N*-[(3*S*)-1-(cyclopropylamino)-1,2-dioxohexan-3-yl]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyrrole-1-carboxamide

Formule moléculaire $C_{36}H_{53}N_7O_6$
et masse moléculaire : 679,85

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le télaprévir est une poudre blanche à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (0,0047 mg/mL).

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité d'INCIVEK chez les sujets atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 ont été évaluées dans le cadre de quatre études de phase 3 : trois ont été menées chez des sujets n'ayant pas été traités auparavant et la quatrième chez des sujets ayant déjà été traités (rechutes, réponse partielle au traitement et absence de réponse). Les sujets participant à ces études étaient atteints d'une hépatopathie compensée, avaient des taux d'ARN du VHC décelables et une histopathologie du foie conforme à celle d'une hépatite C chronique. Les taux plasmatiques d'ARN du VHC étaient mesurés à l'aide de l'appareil COBAS[®] TaqMan[®] (version 2.0), qui doit être utilisé avec le système High Pure. Le paramètre d'évaluation primaire était la réponse virologique soutenue (RVS). Pour les essais 108, 111 et C216, la RVS était définie par des valeurs inférieures à 25 UI par mL lors de la dernière observation réalisée pendant l'intervalle de suivi visant à déterminer si le sujet présentait ce type de réponse (c.-à-d. les semaines 32 à 78 pour les sujets recevant le traitement pendant 24 semaines et les semaines 56 à 78 pour les sujets recevant le traitement pendant 48 semaines). Elle était alors considérée comme une guérison sur le plan virologique. Pour l'essai C211, la RVS était définie en fonction de la mesure du taux d'ARN du VHC dans l'intervalle de 12 semaines suivant la fin prévue du traitement, en utilisant la dernière mesure effectuée dans cet intervalle. De plus, la limite de quantification de 25 UI/mL a été utilisée pour déterminer la RVS (voir le Tableau 8).

Tableau 8 – Données démographiques et méthodologie

N° de l'étude	Phase de l'étude Type de témoin Insu Population	Schémas thérapeutiques	Schéma assigné (n ^{bre} ayant reçu des doses/n ^{bre} ayant mené à terme le traitement)	Durée totale du traitement	Sexe M/F Âge médian (intervalle)
108	Phase 3 Répartition aléatoire Contrôlée par placebo Double insu Groupes parallèles	Télaprévir (750 mg, toutes les 8 h) IFN-alfa-2a-pég (180 µg/semaine) et RBV (1 000 ou 1 200 mg/jour, selon le poids corporel)	T8/PR (364/260) T12/PR (363/268) Pbo/PR48 (361/202)	24 ou 48 semaines selon la RVRp 24 ou 48 semaines selon la RVRp 48 semaines	636/452 49 (18; 69)
111	Phase 3 Répartition aléatoire Contrôlée par médicament actif Ouverte	Télaprévir (750 mg, toutes les 8 h) IFN-alfa-2a-pég (180 µg/semaine) et RBV (1 000 ou 1 200 mg/jour, selon le poids corporel)	RVRp + T12/PR24 (162/161) RVRp + T12/PR48 (160/119) RVRp - T12/PR48 (118/79) Autres (100/0)	RVRp + et répartition aléatoire dans les volets thérapeutiques PR de 24 ou de 48 semaines RVRp - sujets assignés au volet thérapeutique PR48 Abandon du traitement avant la 20 ^e semaine	325/215 51 (19; 70)
C216	Phase 3 Répartition aléatoire Contrôlée par placebo Avec insu	Télaprévir (750 mg, toutes les 8 h) IFN-alfa-2a-pég (180 µg/semaine) et RBV (1 000 ou 1 200 mg/jour, selon le poids corporel)	T12/PR48 (266/215) T12(IT)/PR48 (264/226) Pbo/PR48 (132/88)	48 semaines 48 semaines 48 semaines	460/202 51 (21; 70)
C211	Phase 3 Répartition aléatoire Contrôlée par médicament actif Ouverte	Groupe 1 : télaprévir (750 mg, toutes les 8 h) 3 f.p.j. IFN-alfa-2a-pég (180 µg/semaine) et RBV (1 000 ou 1 200 mg/jour, selon le poids corporel) OU Groupe 2 : Télaprévir (1 125 mg) 2 f.p.j. IFN-alfa-2a-pég (180 µg/semaine) et RBV (1 000 ou 1 200 mg/jour, selon le poids corporel).	T12 (toutes les 8 h)/PR (371/112) T12 (2 f.p.j.)/PR (369/101)	24 ou 48 semaines selon la RVR 24 ou 48 semaines selon la RVR	444/296 51 (18; 70)

Adultes n'ayant pas été traités auparavant

Étude 108 (ADVANCE)

L'étude 108 était une étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, menée chez des sujets n'ayant pas été traités auparavant (qui n'avaient reçu aucun traitement antérieur contre l'infection due au VHC, incluant l'interféron ou l'interféron pégyulé en monothérapie). INCIVEK a été administré pendant les 8 premières semaines de traitement (schéma T8/PR) ou pendant les 12 premières semaines de traitement (schéma T12/PR) en association avec l'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 24 ou 48 semaines. Les sujets qui présentaient des taux d'ARN du VHC indécélables (cible non décelée) à la 4^e et à la 12^e semaine (réponse virologique rapide prolongée [RVRp]) ont reçu, pendant 24 semaines, le traitement à l'IFN-alfa-2a-pég/RBV, et les sujets qui ne présentaient pas des taux d'ARN du VHC indécélables à la 4^e et à la 12^e semaine (absence de RVRp) ont reçu, pendant 48 semaines, le traitement à l'IFN-alfa-2a-pég/RBV. Le schéma thérapeutique témoin (Pbo/PR48) était un traitement à durée fixe comprenant l'administration du placebo correspondant au télaprévir pendant les 12 premières semaines et d'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 48 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients sont résumées au Tableau 9.

Le Tableau 10 présente les taux de réponse des groupes T12/PR et Pbo/PR48.

Étude 111 (ILLUMINATE)

L'étude 111 était une étude ouverte à répartition aléatoire, menée chez des sujets n'ayant pas été traités auparavant. La méthodologie de cette étude de non-infériorité visait à comparer les taux de RVS chez des sujets ayant obtenu une RVRp après le traitement par INCIVEK pendant 12 semaines en association avec l'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 24 semaines (schéma T12/PR24) ou pendant 48 semaines (schéma T12/PR48). L'évaluation principale consistait à déterminer la non-infériorité du médicament à l'étude, en utilisant une marge de -10,5 % du schéma de 24 semaines, comparativement à celle du schéma de 48 semaines chez les sujets présentant des taux d'ARN du VHC indécélables à la 4^e et à la 12^e semaine.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients sont résumées au Tableau 9.

Adultes déjà traités

Étude C216 (REALIZE)

L'étude C216 était une étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée chez des sujets qui n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) lors de leur traitement antérieur par l'association IFN-alfa-2a-pég/RBV ou IFN-alfa-2b-pég/RBV. Dans le cadre de cette étude, les participants recrutés étaient des patients ayant connu une rechute (sujets dont le taux d'ARN du VHC était indécélable à la fin du traitement par un schéma à base d'interféron pégyulé, mais qui était décelable dans les 24 semaines de la période de suivi) et des patients n'ayant pas répondu au traitement (sujets n'ayant pas des taux d'ARN du VHC indécélables pendant le traitement ou à la fin d'un traitement antérieur d'au moins 12 semaines). La population de patients n'ayant pas répondu au traitement comprenait deux sous-groupes : patients ayant déjà eu une réponse partielle (sujets ayant une réduction supérieure ou égale à

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

2 log₁₀ du taux d'ARN du VHC à la 12^e semaine, mais sans avoir obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement par l'association interféron alfa péguylé et ribavirine) et patients n'ayant pas répondu du tout au traitement antérieur (sujets ayant une réduction inférieure à 2 log₁₀ du taux d'ARN du VHC à la 12^e semaine du traitement antérieur par l'association interféron alfa péguylé et ribavirine).

Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:2:1 dans l'un des deux groupes recevant le traitement d'association avec INCIVEK (avec ou sans une période préparatoire consistant en l'administration de l'association IFN-alfa-2a-pég/RBV) ou un groupe témoin. Le groupe T12/PR48 a reçu INCIVEK et l'association IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 12 semaines (sans période préparatoire), suivis du placebo et de l'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 4 semaines, suivis de l'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 32 semaines. Pour le groupe T12(IT)/PR48, il y a eu une période préparatoire (instauration tardive du traitement par INCIVEK) au cours de laquelle les sujets ont reçu le placebo et l'association IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 4 semaines, suivis d'INCIVEK et de l'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 12 semaines et, enfin, de l'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 32 semaines. Le groupe Pbo/PR48 a reçu le placebo et l'association IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 16 semaines, puis l'IFN-alfa-2a-pég/RBV pendant 32 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients sont résumées au Tableau 9.

Les schémas comportant une période préparatoire et l'instauration immédiate du traitement ont donné des taux de RVS et d'absence de RVS comparables, c'est pourquoi les données de ces deux groupes ont été regroupées (Tableau 13).

Tableau 9 – Données démographiques et caractéristiques initiales : étude 108, étude 111, étude C216 et étude C211

Variable	Étude 108 n = 1 088 n (%)	Étude 111 n = 540 n (%)	Étude C216 n = 662 n (%)	Étude C211 n = 740 n (%)
IMC, kg/m²				
< 25	430 (40)	177 (33)	216 (33)	304 (41)
≥ 25 à < 30	404 (37)	188 (35)	273 (41)	280 (38)
≥ 30	250 (23)	174 (32)	172 (26)	153 (21)
Race				
Blanc	958 (88)	427 (79)	615 (93)	680 (92)
Noirs	94 (9)	73 (14)	30 (5)	35 (5)
Asiatique	20 (2)	9 (2)	11 (2)	16 (2)
Autres	16 (1)	31 (6)	6 (1)	9 (1)
Origine ethnique				
Hispanique ou latine	117 (11)	54 (10)	72 (11)	90 (12)
Non d'origine hispanique ou latine	971 (89)	473 (88)	590 (89)	649 (88)
Taux initial d'ARN du VHC, UI/mL				
< 800 000	249 (23)	95 (18)	76 (11)	111 (15)
≥ 800 000	839 (77)	445 (82)	586 (89)	629 (85)

Variable	Étude 108 n = 1 088 n (%)	Étude 111 n = 540 n (%)	Étude C216 n = 662 n (%)	Étude C211 n = 740 n (%)
Résultat de la biopsie du foie la plus récente^a				
Absence de fibrose ou fibrose minimale	409 (38)	147 (27)	154 (23)	349 (47)
Fibrose portale	448 (41)	244 (45)	192 (29)	180 (24)
Fibrose en pont	163 (15)	88 (16)	147 (22)	107 (15)
Cirrhose	68 (6)	61 (11)	169 (26)	103 (14)
Génotype du VHC				
1a	641 (59)	387 (72)	352 (54)	419 (57)
1b	439 (40)	147 (27)	300 (46)	317 (43)
1 (sous-type inconnu)	8 (1)	6 (1)		

^a Selon l'échelle d'évaluation de la fibrose de METAVIR, F0-F4

Les patients ayant obtenu une réponse partielle et ceux n'ayant pas du tout répondu au traitement présentaient des taux d'ARN du VHC initiaux plus élevés et une hépatopathie à un stade plus avancé (cirrhose) que les patients ayant connu une rechute; les autres caractéristiques étaient similaires pour toutes ces populations.

RÉSULTATS DES ÉTUDES

Adultes n'ayant pas été traités auparavant

Étude 108 (ADVANCE)

Le Tableau 10 présente les taux de réponse des groupes T12/PR et Pbo/PR48. Le taux de RVS était significativement plus élevé ($p < 0,0001$) dans le groupe T12/PR (79 %) que dans le groupe Pbo/PR48 (46 %).

Tableau 10 – Taux de réponse : étude 108

Paramètres du traitement	T12/PR n = 363 (%) n/N	Pbo/PR48 n = 361 (%) n/N
RVS	79 (285/363)	46 (166/361)
RVR (taux indécélable à la 4e semaine)	68 (246/363)	9 (34/361)
RVS chez les sujets ayant eu une RVR	87 (215/246)	91 (31/34)
RVRp	58 (212/363)	8 (29/361)
RVS chez les sujets ayant eu une RVRp	92 (195/212)	93 (27/29)
Absence de RVRp	42 (151/363)	92 (332/361)
RVS chez les sujets sans RVRp	60 (90/151)	42 (139/332)

Paramètres du traitement	T12/PR n = 363 (%) n/N	Pbo/PR48 n = 361 (%) n/N
Paramètres chez les sujets sans RVS		
Échec virologique en cours de traitement ^a	7 (26/363)	29 (105/361)
Rechute ^b	4 (11/298)	24 (53/220)
Autre ^c	11 (41/363)	10 (37/361)
^a L'échec sur le plan virologique en cours de traitement inclut les sujets qui présentaient un critère de perte de réponse virologique nécessitant l'arrêt, défini par le protocole et(ou) qui présentaient un taux d'ARN du VHC décelable à la fin du traitement accompagné d'une hausse soudaine de la charge virale. ^b La rechute était définie par des valeurs inférieures à 25 UI par mL lors de la dernière observation dans l'intervalle de la visite prévue de fin de traitement, suivies d'un taux décelable d'ARN du VHC pendant le suivi. ^c La catégorie « Autre » inclut les sujets ayant un taux d'ARN du VHC décelable au moment de leur dernière dose du médicament à l'étude, mais qui n'ont pas eu de hausse soudaine de la charge virale, et également les sujets chez lesquels il n'y a pas eu d'évaluation de la RVS.		

Dans le groupe T8/PR, le taux global de RVS était de 72 %. Le taux de RVRp était de 57 % et le taux de RVS pour les sujets ayant une RVRp était de 86 %. Le taux de RVS pour les sujets sans RVRp était de 52 %. Un plus grand nombre de sujets du groupe T8/PR ont connu un échec virologique après la 12^e semaine pendant qu'ils recevaient l'association interféron alfa péguylé et ribavirine seule, soit un taux de 7 %, comparativement à 4 % dans le groupe T12/PR.

Le taux d'ARN du VHC indécélable à la 4^e semaine de traitement était plus élevé dans le groupe T12/PR (68 %; 243/363) que dans le groupe Pbo/PR48 (9 %; 34/361). Dans le groupe T12/PR, 54 % (195/363) des sujets ont mené à terme les 24 semaines.

Les taux de RVS étaient plus élevés (différence absolue d'au moins 22 %) dans le groupe T12/PR que dans le groupe Pbo/PR48 parmi tous les sous-groupes selon le sexe, l'âge, la race, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, le sous-type du génotype du VHC, le taux initial d'ARN du VHC (inférieur à 800 000; égal ou supérieur à 800 000 UI/mL) et l'étendue de la fibrose hépatique. Chez les sujets ne présentant pas de fibrose portale ou peu de fibrose, les taux de RVS étaient plus élevés dans le groupe T12/PR (82 %; 237/290) que dans le groupe Pbo/PR48 (49 %; 140/288) [IC de 95 % (25,8; 40,4)]. Parmi les sujets atteints d'une fibrose avancée (fibrose en pont ou cirrhose), les taux de RVS étaient plus élevés dans le groupe T12/PR (66 %; 48/73) que dans le groupe Pbo/PR48 (36 %; 26/73) [IC de 95 % (14,7; 45,6)]. Toutefois, un petit nombre de sujets ont été admis dans certains sous-groupes clés. Dans le groupe T12/PR :

- vingt-et-un sujets étaient atteints de cirrhose au départ et le taux de RVS global chez ces sujets était de 71 % (15/21); chez ces sujets atteints de cirrhose, 43 % (9/21) ont obtenu une RVRp et ont été assignés au groupe recevant le traitement pendant 24 semaines. De ceux-ci, 78 % (7/9) ont obtenu une RVS; dans le groupe Pbo/PR48, le taux de RVS chez les sujets atteints de cirrhose était de 38 % (8/21);

- vingt-six sujets étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et le taux de RVS global chez ces sujets était de 62 % (16/26); chez ces sujets, 35 % (9/26) ont obtenu une RVRp et ont été assignés au groupe recevant le traitement pendant 24 semaines. De ceux-ci, 89 % (8/9) ont obtenu une RVS; dans le groupe Pbo/PR48, le taux de RVS chez les sujets de race noire ou d'origine afro-américaine était de 29 % (8/28).

Le tableau 11 présente les taux de RVS de chaque sous-groupe de sujets.

Tableau 11 – Taux de RVS de chaque sous-groupe de sujets : étude 108		
Sous-groupe	T12/PR	Pbo/PR
Hommes	78 % (166/214)	46 % (97/211)
> 45 à ≤ 65 ans	73 % (157/214)	39 % (85/216)
Blancs	79 % (258/325)	48 % (153/318)
Noirs	62 % (16/26)	29 % (8/28)
Hispaniques, Latinos	77 % (27/35)	39 % (15/38)
IMC ≥ 30 kg/m ²	73 % (56/77)	44 % (38/87)
Taux d'ARN du VHC au départ : ≥ 800 000 UI/mL	77 % (215/281)	39 % (109/279)
Génotype 1a du VHC	74 % (157/213)	42 % (88/208)
Génotype 1b du VHC	85 % (127/149)	52 % (78/151)
Étendue de la fibrose du foie au départ		
Aucune fibrose, fibrose minime ou fibrose portale	82 % (237/290)	49 % (140/288)
Fibrose en pont	63 % (33/52)	35 % (18/52)
Cirrhose	71 % (15/21)	38 % (8/21)

T12/PR : INCIVEK pendant 12 semaines avec interféron alfa-2a péguylé et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines; placebo pendant 12 semaines avec interféron alfa-2a péguylé et ribavirine pendant 48 semaines.

Étude 111 (ILLUMINATE)

Le taux de RVS pour tous les sujets admis à cette étude était de 74 %. En tout, 72 % (389/540) des sujets ont obtenu un taux indétectable d'ARN du VHC à la semaine 4 (réponse virologique précoce). Au total, 352 sujets (65 %) ont obtenu une RVRp et, de ce nombre, 322 (60 %) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un traitement de 24 semaines (T12/PR24, n = 162) ou de 48 semaines (T12/PR48, n = 160). Les taux de RVS étaient similaires, l'un étant de 92 % (T12/PR24) et l'autre, de 90 % (T12/PR48), respectivement. Une fois de plus, un petit nombre de sujets était admis dans certains sous-groupes clés :

- soixante-et-un sujets (11 %) étaient atteints de cirrhose au départ; chez ces sujets, 30 (49 %) ont obtenu une RVRp : 18 ont été répartis aléatoirement dans le groupe T12/PR24 et 12, dans le groupe T12/PR48; les taux de RVS étaient de 61 % (11/18) pour le groupe T12/PR24 et de 92 % (11/12) pour le groupe T12/PR48;

- les sujets de race noire et d'origine afro-américaine représentaient 14 % (73/540) des participants à l'étude; de ce nombre, 34 (47 %) ont obtenu une RVRp et ont été répartis aléatoirement dans le groupe T12/PR24 ou T12/PR48; les taux de RVS des deux groupes étaient de 88 % (15/17), comparativement à 92 % (244/266) chez les sujets de race blanche répartis de façon aléatoire.

Le taux de RVS chez les sujets de race noire ou d'origine afro-américaine était de 62 % (45/73).

Le Tableau 12 présente les taux de RVS selon l'étendue de la fibrose du foie au départ.

Sous-groupe	Sujets dont le taux d'ARN du VHC était indécélable aux semaines 4 et 12		T12/PR Tous les sujets ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Aucune fibrose, fibrose minimale ou fibrose portale	96 % (119/124)	91 % (115/127)	77 % (302/391)
Fibrose en pont	95 % (19/20)	86 % (18/21)	74 % (65/88)
Cirrhose	61 % (11/18)	92 % (11/12)	51 % (31/61)

T12/PR24 : INCIVEK pendant 12 semaines avec interféron alfa-2a pégyulé et ribavirine pendant 24 semaines.

T12/PR48 : INCIVEK pendant 12 semaines avec interféron alfa-2a pégyulé et ribavirine pendant 48 semaines.

^a La catégorie « Tous les sujets » comprend les 322 sujets dont le taux d'ARN du VHC était indécélable aux semaines 4 et 12 de même que les 218 autres sujets traités dans le cadre de l'étude (118 dont le taux d'ARN du VHC n'était pas indécélable aux semaines 4 et 12, et 100 qui ont abandonné l'étude avant la semaine 20, moment où la répartition aléatoire a eu lieu).

Étude C211 (OPTIMIZE)

L'étude C211 était une étude de phase 3 ouverte avec répartition aléatoire menée auprès de sujets n'ayant pas été traités auparavant, qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de 12 semaines avec INCIVEK à 750 mg toutes les 8 heures [T12(toutes les 8 h)/PR] ou INCIVEK à 1 125 mg deux fois par jour [T12 (2 f.p.j.)/PR] en association avec l'interféron alfa-2a pégyulé et la ribavirine. L'essai a été conçu pour comparer la posologie d'INCIVEK deux fois par jour [T12(2 f.p.j.)/PR] *versus* toutes les 8 heures [T12(toutes les 8 h)/PR]. À la semaine 12, l'administration d'INCIVEK était terminée et les sujets ont poursuivi avec l'interféron alfa-2a pégyulé et la ribavirine. La durée totale du traitement a été déterminée en fonction de la réponse virologique en cours de traitement de chaque sujet. Si un sujet obtenait un taux d'ARN du VHC indécélable < 25 UI/mL (cible non décelée) à la semaine 4, la durée totale du traitement était de 24 semaines. Autrement, la durée totale du traitement était de 48 semaines.

L'âge médian des 740 sujets inscrits était de 51 ans (intervalle : 18 à 70 ans); 60 % des sujets étaient des hommes; 21 % avaient un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²; 5 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine; 2 % étaient d'origine asiatique; 85 % avaient un taux initial

d'ARN du VHC $\geq 800\ 000$ UI/mL; 15 % avaient une fibrose en pont; 14 % avaient une cirrhose; 57 % étaient porteurs du génotype 1a du VHC; et 43 % étaient porteurs du génotype 1b du VHC.

Le Tableau 13 présente les taux de réponse des groupes T12 (2 f.p.j.)/PR et T12 (toutes les 8 h)/PR par paramètre du traitement. Les taux globaux de RVS étaient similaires, l'un étant de 74 % [T12 (2 f.p.j.)/PR; 274/369] et l'autre de 73 % [T12 (toutes les 8 h)/PR; 270/371], respectivement.

Tableau 13 – Taux de réponse : étude C211

Paramètres du traitement	T12 (2 f.p.j.)/PR n = 369 % (n/N)	T12 (toutes les 8 h)/PR n = 371 % (n/N)
RVS	74 % (274/369)	73 % (270/371)
RVR (taux indécélable à la 4 ^e semaine) ^a	69 % (256/369)	67 % (250/371)
RVS chez les sujets ayant eu une RVR	86 % (221/256)	85 % (213/250)
RVRp	66 % (244/369)	63 % (234/371)
RVS chez les sujets ayant eu une RVRp	89 % (218/244)	89 % (209/234)
Absence de RVRp	34 % (125/369)	37 % (137/371)
RVS chez les sujets sans RVRp	45 % (56/125)	45 % (61/137)
Paramètres chez les sujets sans RVS		
Échec virologique en cours de traitement ^b	10 % (38/369)	10 % (36/371)
Rechute ^c	8 % (23/300)	6 % (19/293)
Autre ^d	9 % (34/369)	12 % (46/371)

^a Sujets dont la durée total prévue du traitement était de 24 semaines.

^b L'échec sur le plan virologique en cours de traitement inclut les sujets qui présentaient un critère de perte de réponse virologique nécessitant l'arrêt, défini par le protocole, ou qui présentaient un taux d'ARN du VHC décelable au moment de la dernière dose du médicament de l'étude et qui présentaient des hausses soudaines de la charge virale.

^c La rechute était définie par des valeurs inférieures à 25 UI/mL lors de la visite prévue de fin de traitement, suivies d'un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL lors de la dernière observation réalisée pendant l'intervalle de suivi visant à déterminer si le sujet présentait une RVS.

^d La catégorie « Autre » inclut les sujets ayant un taux d'ARN du VHC décelable lors de la visite prévue de fin de traitement, mais qui n'ont pas eu de hausse soudaine de la charge virale, et également les sujets chez lesquels il n'y a pas eu d'évaluation de la RVS pendant le suivi prévu.

Les taux de RVS dans les groupes T12 (2 f.p.j.)/PR et T12 (toutes les 8 h)/PR étaient similaires, et ce, pour tous les sous-groupes déterminés en fonction du sexe, de l'âge, de la race, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle, du sous-type du génotype du VHC, du génotype IL28B, du taux initial d'ARN du VHC (moins de 800 000 UI/mL, supérieur ou égal à 800 000 UI/mL) et de l'étendue de la fibrose du foie. Toutefois, un petit nombre de sujets étaient de race noire ou d'origine afro-américaine (35) ou présentaient une cirrhose (voir le Tableau 14). Le taux de RVS global parmi les sujets de race noire ou d'origine afro-américaine était de 50 % (10/20) dans le groupe T12 (2 f.p.j.)/PR et de 60 % (9/15) dans le groupe T12 (toutes les 8 h)/PR. Quarante-six pour cent (16/35) de ces sujets ont été assignés au groupe recevant le traitement pendant 24 semaines et de ces sujets, 88 % (14/16) ont obtenu une RVS.

Le Tableau 14 présente les taux de RVS selon l'étendue de la fibrose du foie au départ.

Tableau 14 – Taux de RVS en fonction de l'étendue de la fibrose du foie au départ : étude C211

Sous-groupe	T12 (2 f.p.j.)/PR n = 369 RVS, % (n/N)	T12 (toutes les 8 h)/PR n = 371 RVS, % (n/N)
Étendue de la fibrose du foie au départ		
Absence de fibrose ou fibrose minimale	80 % (138/172)	79 % (140/177)
Fibrose portale	79 % (75/95)	80 % (68/85)
Fibrose en pont	67 % (32/48)	64 % (38/59)
Cirrhose	54 % (29/54)	49 % (24/49)

Patients co-infectés par le VIH-1 :

L'administration d'INCIVEK en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase 2 menée chez des sujets atteints d'une infection chronique au VHC de génotype 1 et d'une infection au VIH-1 (n = 60), qui ne recevaient pas de traitement antirétroviral contre l'infection au VIH, ou qui recevaient de l'éfavirenz en association avec du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine ou bien une association d'atazanavir et de ritonavir, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine ou de la lamivudine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Adultes déjà traités

Étude C216 (REALIZE)

Le Tableau 15 présente les taux de réponse des groupes T12/PR48 et Pbo/PR48. Comparativement au groupe T12/PR48, la période préparatoire du groupe T12(IT)/PR48 n'a pas fourni de différence significative sur le plan clinique quant aux taux de RVS.

Chez la population ayant connu une rechute, les taux de RVS étaient significativement plus élevés ($p < 0,001$) dans le groupe T12/PR48 (86 %) que dans le groupe Pbo/PR48 (22 %). Dans la population de patients ayant obtenu auparavant une réponse partielle, les taux de RVS étaient significativement plus élevés ($p < 0,001$) dans le groupe T12/PR48 (59 %) que dans le groupe Pbo/PR48 (15 %). Dans la population de patients n'ayant obtenu auparavant aucune réponse, les taux de RVS étaient significativement plus élevés ($p < 0,001$) dans le groupe T12/PR48 (32 %) que dans le groupe Pbo/PR48 (5 %).

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

Tableau 15 – Taux de réponse : étude C216

Paramètres du traitement	Tous les sujets des groupes T12/PR48^a % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
Taux de RVS		
Sujets ayant déjà fait une rechute	86 (246/286)	22 (15/68)
Sujets ayant déjà présenté une réponse partielle	59 (57/97)	15 (4/27)
Sujets ayant déjà connu un échec thérapeutique	32 (47/147)	5 (2/37)
Paramètres du traitement chez les sujets sans RVS		
Échec virologique en cours de traitement^b		
Sujets ayant déjà fait une rechute	1 (3/286)	26 (18/68)
Sujets ayant déjà présenté une réponse partielle	18 (17/97)	70 (19/27)
Sujets ayant déjà connu un échec thérapeutique	52 (76/147)	84 (31/37)
Rechute^c		
Sujets ayant déjà fait une rechute	3 (8/254)	63 (27/43)
Sujets ayant déjà présenté une réponse partielle	20 (14/71)	0 (0/4)
Sujets ayant déjà connu un échec thérapeutique	24 (15/62)	50 (2/4)

^a Données regroupées des groupes ayant reçu le schéma T12/PR tardivement et immédiatement.

^b L'échec sur le plan virologique en cours de traitement inclut les sujets qui présentaient un critère de perte de réponse virologique nécessitant l'arrêt, défini par le protocole, ou qui présentaient un taux d'ARN du VHC décelable au moment de la dernière dose d'INCIVEK, de même que les sujets qui présentaient des hausses soudaines de la charge virale pendant le traitement à l'interféron alfa péguylé et à la ribavirine.

^c Les taux de rechute sont calculés à l'aide d'un dénominateur de sujets ayant un taux d'ARN du VHC indécélable (cible non décelée) à la fin du traitement.

Parmi les sujets ayant fait une rechute, 76 % (218/286) des patients ont obtenu une RVRp et de ces patients, 95 % (208/218) ont obtenu une RVS. Lors d'essais cliniques précédents, 78 % (52/67) des patients ayant fait une rechute avaient obtenu une RVRp et avaient reçu un traitement de 24 semaines par l'association interféron alfa péguylé et ribavirine (T12/PR24); de ces patients, 94 % (49/52) ont obtenu une RVS.

Chez toutes les populations de patients de cette étude (cas de rechute, réponse partielle et aucune réponse), les taux de RVS étaient plus élevés dans le groupe T12/PR que dans le groupe Pbo/PR48 parmi tous les sous-groupes selon le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, le sous-type du génotype du VHC, le taux initial d'ARN du VHC et l'étendue de la fibrose hépatique.

Vingt-six pour cent (139/530) des sujets traités par INCIVEK étaient atteints de cirrhose au départ. Les taux de RVS chez les sujets cirrhotiques qui ont reçu INCIVEK en traitement d'association, comparativement aux sujets du groupe Pbo/PR48 étaient les suivants : 84 % (48/57) comparativement à 7 % (1/15) pour les patients ayant fait une rechute, 34 % (11/32)

comparativement à 20 % (1/5) pour les patients ayant présenté une réponse partielle et 14 % (7/50) comparativement à 10 % (1/10) pour les patients n'ayant obtenu aucune réponse.

Quatre pour cent (19/530) des sujets ayant déjà été traités qui ont reçu INCIVEK en traitement d'association étaient de race noire ou d'origine afro-américaine; le taux de RVS de ces sujets était de 63 % (12/19) comparativement à 66 % (328/498) pour les sujets de race blanche.

Le Tableau 16 présente les taux de RVS selon l'étendue de la fibrose du foie.

Tableau 16 – Les taux de RVS selon l'étendue de la fibrose du foie au départ : étude C216		
Étendue de la fibrose du foie	Tous les sujets des groupes T12/PR48^a	Pbo/PR48
Sujets ayant déjà fait une rechute		
Aucune fibrose, fibrose minimale ou fibrose portale	87 % (145/167)	32 % (12/38)
Fibrose en pont	85 % (53/62)	13 % (2/15)
Cirrhose	84 % (48/57)	7 % (1/15)
Sujets ayant déjà présenté une réponse partielle		
Aucune fibrose, fibrose minimale ou fibrose portale	77 % (36/47)	18 % (3/17)
Fibrose en pont	56 % (10/18)	0 (0/5)
Cirrhose	34 % (11/32)	20 % (1/5)
Sujets ayant déjà connu un échec thérapeutique		
Aucune fibrose, fibrose minimale ou fibrose portale	41 % (24/59)	6 % (1/18)
Fibrose en pont	42 % (16/38)	0 (0/9)
Cirrhose	14 % (7/50)	10 % (1/10)

^a Les données obtenues pour les schémas comportant une période préparatoire et un début immédiat du traitement (groupe T12/PR) ont été regroupées.

T12/PR48 : INCIVEK pendant 12 semaines suivi du placebo pendant 4 semaines en association avec l'interféron alfa-2a pégyulé et la ribavirine pendant 48 semaines. Pbo/PR48 : placebo pendant 16 semaines en association avec l'interféron alfa-2a pégyulé et la ribavirine pendant 48 semaines.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Pharmacologie relative à l'innocuité

Le télaprévir a inhibé les courants des canaux hERG au niveau des cellules HEK293 transfectées de manière stable (n = 4) avec une valeur de CI₂₅ de 54,95 µM (concentrations nominales).

Dans les fibres de Purkinje chez le chien (n = 4/traitement), le télaprévir a prolongé la durée du potentiel d'action à un taux de 90 % de repolarisation (ADP90) par 8 % (p < 0,05) à une concentration nominale de 50 µM comparativement au groupe ayant reçu le véhicule.

Dans une étude croisée contrôlée par placebo portant sur des chiens conscients libres de leurs mouvements sous télésurveillance (n = 4), le télaprévir n'a pas été associé à des effets sur la

tension artérielle, la fréquence cardiaque ou les intervalles sur le tracé ÉCG lorsqu'il a été évalué à des doses uniques de 25, de 75 et de 250 mg/kg administrées par gavage oral.

Les résultats d'une étude approfondie sur les intervalles QTc chez des sujets en bonne santé ont démontré l'effet modeste d'une dose de télaprévir (1 875 mg toutes les 8 heures) sur l'intervalle QTcF avec une augmentation moyenne maximale ajustée selon le placebo de 8,0 ms (IC à 90 % : 5,1; 10,9).

Le télaprévir n'a exercé aucun effet significatif sur la fréquence respiratoire moyenne ou le volume respiratoire moyen ni aucun effet sur le système nerveux autonome jusqu'à une dose maximale de 1 000 mg/kg chez le rat.

Pharmacocinétique

Absorption

Le télaprévir est disponible sous forme orale, la plus grande partie étant absorbée dans l'intestin grêle, en l'absence de signes probants d'absorption dans le côlon. Lors d'études cliniques portant sur des sujets en bonne santé ayant reçu une seule dose de 750 mg de télaprévir qui était administrée après un petit-déjeuner normal, la C_{max} moyenne du télaprévir variait de 1 692 à 2 217 ng/mL, le délai médian pour atteindre la concentration maximale (t_{max}), de 4,0 à 5,0 heures, l' ASC_{∞} moyenne, de 10 414 à 14 360 h·ng/mL et la demi-vie moyenne ($t_{1/2}$), de 4,0 à 4,7 heures. Dans le cadre d'études portant sur l'administration d'une dose unique de télaprévir à des sujets en bonne santé après un repas, l'exposition au télaprévir a été plus que proportionnelle à la dose entre les doses de 375 mg et de 1 875 mg. Dans l'intervalle tronqué des doses de 750 mg à 1 500 mg, la C_{max} a augmenté proportionnellement à la dose et l'augmentation de l' ASC a été plus que proportionnelle à la dose.

Des études menées chez des sujets infectés par le VHC ont également montré que l' ASC plasmatique du télaprévir a augmenté avec une dose croissante de télaprévir. Lors des études portant sur l'administration de doses multiples à des sujets infectés par le VHC, l'état d'équilibre a été atteint en 3 à 7 jours environ, et le télaprévir s'est accumulé jusqu'à l'état d'équilibre avec un indice d'accumulation moyen de 1,7.

Une comparaison de l'exposition au télaprévir et de la demi-vie d'élimination chez des sujets en bonne santé et chez des sujets atteints d'une infection chronique au VHC a révélé des résultats similaires après l'administration d'une dose unique. Chez les sujets atteints d'une infection chronique au VHC, l'exposition (ASC à l'état d'équilibre) au télaprévir était environ 20 à 30 % supérieure au cours de l'administration concomitante d'IFN-pég. L'administration concomitante de la RBV en association avec le télaprévir et l'IFN-pég n'a pas semblé modifier l'exposition au télaprévir. Des différences similaires ont été observées quant à l'exposition au télaprévir après l'administration du télaprévir en monothérapie ou en association avec l'association IFN-pég/RBV. L'exposition au télaprévir était comparable lorsque ce dernier était administré en concomitance avec l'association IFN-alfa-2b-pég/RBV ou l'association IFN-alfa-2a-pég/RBV.

Distribution

In vitro, le télaprévir se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 59 à 76 % à des concentrations de télaprévir de l'ordre de 0,1 à 20 µM, le taux de fixation diminuant à des concentrations plus élevées. Le télaprévir se lie à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide *in vitro*, et la liaison semblait diminuer lorsque les concentrations de ces protéines diminuaient.

Métabolisme

Des études *in vitro* utilisant les isoformes du CYP recombinant humain ont indiqué que le CYP3A4 était le principal isoforme du CYP responsable du métabolisme du télaprévir. Des études *in vitro* sur les aldo-céto réductases recombinantes ont révélé que ce type de réductase, et peut-être même d'autres, sont également responsables de la réduction du télaprévir. D'autres enzymes protéolytiques participent elles aussi à l'hydrolyse du télaprévir.

Le métabolisme du télaprévir a fait l'objet d'une étude ouverte sans répartition aléatoire portant sur le bilan de masse au cours de laquelle 6 hommes en bonne santé ont reçu par voie orale chacun une dose unique de 750 mg de télaprévir marqué au ¹⁴C. Dans le plasma, le télaprévir et le VRT-127394 étaient les principaux analytes. Les métabolites ont été décelés dans les fèces, indiquant une hydrolyse, une oxydation et une réduction, entraînant la production de nombreux métabolites et isomères. Sur le plan qualitatif, les métabolites décelés chez l'humain et ceux observés chez le rat étaient similaires.

Excrétion

L'élimination dans les fèces constituait la principale voie d'excrétion du télaprévir et de ses métabolites, en plus d'une excrétion minimale par voie rénale. Le pourcentage moyen de la dose administrée récupérée dans les fèces était de 81,3 %; environ 8 % de la dose administrée a été récupérée dans l'air expiré et 1 %, dans l'urine.

Effet des aliments

L'exposition générale (ASC) au télaprévir a été réduite d'environ 73 % lorsque ce médicament a été administré à des patients à jeun, comparativement à son administration chez des patients ayant pris un repas à teneur standard en lipides (533 kcal, 21 g de lipides). De plus, le contenu lipidique du repas a significativement modifié l'exposition au télaprévir. En effet, l'exposition au télaprévir était réduite d'environ 39 % lors de la prise d'un repas à faible teneur en lipides (249 kcal, 3,6 g de lipides) et d'environ 26 % lors de la prise d'un repas à faible teneur en calories et riche en protéines (260 kcal, 9 g de lipides), alors qu'elle a été accrue d'environ 20 % lors de la prise d'un repas riche en lipides (928 kcal, 56 g de lipides), comparativement à l'administration de télaprévir en même temps qu'un repas à teneur lipidique standard. Lors d'essais de phase 3, INCIVEK a été administré dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas ou d'une collation contenant environ 20 grammes de lipides. Par conséquent, INCIVEK doit toujours être pris avec de la nourriture (pas d'aliments à faible teneur en lipides).

Sujets atteints d'une insuffisance hépatique

En présence d'une insuffisance hépatique, l'exposition au télaprévir est réduite. L'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre (ASC_{8h}) chez des sujets non porteurs du VHC atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) a été environ 15 % inférieure à celle observée chez des sujets en bonne santé, mais ce résultat n'a pas été considéré comme significatif sur le plan clinique. Chez les sujets non porteurs du VHC atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition au télaprévir à l'état d'équilibre (ASC_{8h}) a été environ 46 % inférieure à celle observée chez des sujets en bonne santé. La pharmacocinétique du télaprévir chez les sujets non porteurs du VHC atteints d'une insuffisance hépatique sévère n'a pas été étudiée.

Interactions médicament-médicament

Le télaprévir est un substrat et un inhibiteur puissant du CYP3A ainsi qu'un substrat et un inhibiteur de la P-gp. Des études *in vitro* ont révélé que le télaprévir est aussi un inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'OATP2B1. Aucune inhibition par le télaprévir des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2E1 n'a été observée *in vitro*. Des résultats d'études *in vitro* ont également suggéré que le télaprévir est un faible inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP3A et du CYP2C. De plus, des études *in vitro* suggèrent que le télaprévir n'est pas un substrat du BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP2B1, de l'OCT2, du MRP2, et du MRP4, ni un inhibiteur des transporteurs que sont le BCRP, le MRP2, le MRP4, l'OCT2 et l'OAT1. Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'effet des médicaments susceptibles de modifier l'effet du télaprévir et l'effet du télaprévir sur des médicaments dont l'effet est susceptible d'être modifié par celui-ci pendant leur administration concomitante (voir le Tableau 17 et le Tableau 18).

Tableau 17 – Interactions médicamenteuses : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du télaprévir en présence de médicaments administrés en concomitance*

Médicament	Dose et posologie		n	Effet sur la PC du télaprévir ^a	Moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) des valeurs de PC du télaprévir avec/sans médicament administré		
	Médicament	Télaprévir			C _{max}	ASC ou C _{mov.éc} ^b	C _{min}
Carbamazépine	200 mg toutes les 12 h pendant 17 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	11	↓	0,79 (0,70; 0,90)	0,68 (0,58; 0,79)	0,53 (0,44; 0,65)
Contraceptif oral	Noréthindrone/ éthinyloestradiol 0,5 mg/0,035 mg 1 f.p.j. pendant 21 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 21 jours	23	↔	1,00 (0,93; 1,07)	0,99 (0,93; 1,05)	1,00 (0,93; 1,08)
Escitalopram	10 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 14 jours	13	↔	1,00 (0,95; 1,05)	0,93 (0,89; 0,97)	0,91 (0,86; 0,97)
Esoméprazole	40 mg 1 f.p.j. pendant 6 jours	750 mg en une seule dose	24	↔	0,95 (0,86; 1,06)	0,98 (0,91; 1,05)	s. o. / n. d.
Kétoconazole	Kétoconazole 400 mg en une seule dose	750 mg en une seule dose	17	↑	1,24 (1,10; 1,41)	1,62 (1,45; 1,81)	s. o. / n. d.
Phénytoïne	200 mg toutes les 12 h pendant 17 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	7	↓	0,68 (0,60; 0,77)	0,53 (0,47; 0,60)	0,32 (0,25; 0,42)
Rifampine	600 mg 1 f.p.j. pendant 8 jours	750 mg en une seule dose	16	↓	0,14 (0,11; 0,18)	0,08 (0,07; 0,11)	s. o. / n. d.
Médicaments anti-VIH							
Atazanavir (ATV)/ritonavir (rtv)	300 mg ATV/ 100 mg rtv 1 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	14	↓	0,79 (0,74; 0,84)	0,80 (0,76; 0,85)	0,85 (0,75; 0,98)
Darunavir (DRV)/ritonavir (rtv)	600 mg DRV/ 100 mg rtv 2 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	11 (n = 14 pour la C _{max})	↓	0,64 (0,61; 0,67)	0,65 (0,61; 0,69)	0,68 (0,63; 0,74)
Éfavirenz	600 mg 1 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	21	↓	0,91 (0,82; 1,02)	0,74 (0,65; 0,84)	0,53 (0,44; 0,65)

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated

Tableau 17 – Interactions médicamenteuses : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du télaprévir en présence de médicaments administrés en concomitance*

Médicament	Dose et posologie		n	Effet sur la PC du télaprévir ^a	Moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) des valeurs de PC du télaprévir avec/sans médicament administré		
	Médicament	Télaprévir			C _{max}	ASC ou C _{moy.ée} ^b	C _{min}
Fosamprénavir (fAPV)/ ritonavir (rtv)	700 mg fAPV/ 100 mg rtv 2 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	18	↓	0,67 (0,63; 0,71)	0,68 (0,63; 0,72)	0,70 (0,64; 0,77)
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	300 mg 1 f.p.j. TDF pendant 7 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	16	↔	1,01 (0,96; 1,05)	1,00 (0,94; 1,07)	1,03 (0,93; 1,14)
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et éfavirenz (EFV)	600 mg EFV / 300 mg TDF 1 f.p.j. pendant 7 jours	1 125 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	15	↓	0,86 ^c (0,76; 0,97)	0,82 ^c (0,73; 0,92)	0,75 ^c (0,66; 0,86)
	600 mg EFV / 300 mg TDF 1 f.p.j. pendant 7 jours	1 500 mg toutes les 12 h pendant 7 jours	16	↓	0,97 ^c (0,88; 1,06)	0,80 ^{b,c} (0,73; 0,88)	0,52 ^c (0,42; 0,64)
Lopinavir (LPV)/ritonavir (rtv)	400 mg LPV/ 100 mg rtv 2 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	12	↓	0,47 (0,41; 0,52)	0,46 (0,41; 0,52)	0,48 (0,40; 0,56)
Raltégravir	400 mg 2 f.p.j. pendant 11 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	20	↔	1,07 (0,98; 1,16)	1,07 (1,00; 1,15)	1,14 (1,04; 1,26)
Ritonavir	100 mg en une seule dose	750 mg en une seule dose	14	↑	1,30 (1,15; 1,47)	2,00 (1,72; 2,33)	s. o. / n. d.
Ritonavir	100 mg toutes les 12 h pendant 14 jours	750 mg toutes les 12 h pendant 14 jours	5	↓	0,85 (0,63; 1,13)	0,76 ^{b,c} (0,60; 0,97)	0,68 (0,57; 0,82)

s. o. / n. d. : sans objet / non disponible; n = Nombre de sujets pour lesquels on disposait de données; 1 f.p.j. = 1 fois par jour; 2 f.p.j. = 2 fois par jour

^a La direction des flèches (↑ = *augmentation*, ↓ = *diminution*, ↔ = *aucun changement*) indique la direction du changement des paramètres pharmacocinétiques.

^b C_{moy.ée} = Concentrations moyennes à l'état d'équilibre (ASC_τ/τ).

^c Valeur lorsque le médicament est administré en concomitance avec le télaprévir / valeur lorsque le télaprévir à 750 mg est administré seul toutes les 8 heures

* Les données fournies sont recueillies auprès de patients ayant pris un repas, sauf indication contraire.

Tableau 18 – Interactions médicamenteuses : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance en présence du télaprévir

Médicament	Dose et posologie		n	Effet sur la PC du médicament ^a	Moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) des valeurs de PC des médicaments administrés avec/sans télaprévir		
	Médicament	Télaprévir			C _{max}	ASC	C _{min}
Alprazolam	0,5 mg en une seule dose	750 mg toutes les 8 h pendant 11 jours	17	↑	0,97 (0,92; 1,03)	1,35 (1,23; 1,49)	s. o. / n. d.
Amlodipine	5 mg en une seule dose	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	19	↑	1,27 (1,21; 1,33)	2,79 (2,58; 3,01)	s. o. / n. d.
Atorvastatine	20 mg en une seule dose	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	19	↑	10,60 (8,74; 12,85)	7,88 (6,84; 9,07)	s. o. / n. d.
Buprénorphine	Traitement d'entretien à la buprénorphine (4 à 24 mg/jour en association avec de la naloxone)	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	14	↔	0,80 (0,69; 0,93)	0,96 (0,84; 1,10)	1,06 (0,87; 1,30)
Carbamazépine	200 mg toutes les 12 h pendant 17 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	11	↔	1,09 (0,98; 1,21)	1,10 (0,99; 1,23)	1,10 (0,97; 1,24)
Cyclosporine A (CsA)	100 mg en une seule dose si administrée seule; 10 mg en une seule dose si administrée en concomitance avec le télaprévir (D8)	750 mg toutes les 8 h pendant 11 jours	9	↑	0,13 (0,11; 0,16) Dose norm. : 1,32 (1,08; 1,60)	0,46 (0,39; 0,55) Dose norm. : 4,64 (3,90; 5,51)	s. o. / n. d.
Digoxine	0,5 mg en une seule dose	750 mg toutes les 8 h pendant 11 jours	20	↑	1,50 (1,36; 1,65)	1,85 (1,70; 2,00)	s. o. / n. d.
Escitalopram	10 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 14 jours	13	↓	0,70 (0,65; 0,76)	0,65 (0,60; 0,70)	0,58 (0,52; 0,64)

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated

Tableau 18 – Interactions médicamenteuses : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance en présence du télaprévir

Éthinylestradiol (EE), administré en concomitance avec la noréthindrone (NE)	0,035 mg 1 f.p.j. EE/ 0,5 mg 1 f.p.j. NE pendant 21 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 21 jours	24	↓	0,74 (0,68; 0,80)	0,72 (0,69; 0,75)	0,67 (0,63; 0,71)
Kétoconazole	400 mg en une seule dose	1 250 mg toutes les 8 h X 4 doses	81	↑	1,23 (1,14; 1,33)	1,46 (1,35; 1,58)	s. o. / n. d.
	200 mg en une seule dose	1 250 mg toutes les 8 h X 4 doses	28	↑	1,75 (1,51; 2,03)	2,25 (1,93; 2,61)	s. o. / n. d.
R-méthadone	Méthadone en traitement d'entretien (40 à 120 mg/jour)	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	15	↓	0,71 (0,66; 0,76)	0,71 (0,66; 0,76)	0,69 (0,64; 0,75)
S-méthadone	Méthadone en traitement d'entretien (40 à 120 mg/jour)	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	15	↓	0,65 (0,60; 0,71)	0,64 (0,58; 0,70)	0,60 (0,54; 0,67)
Midazolam (i.v.)	0,5 mg i.v. en une seule dose	750 mg toutes les 8 h pendant 9 jours	22	↑	1,02 (0,8; 1,31)	3,40 (3,04; 3,79)	s. o. / n. d.
Midazolam (oral)	Dose unique de 2 mg à prise orale	750 mg toutes les 8 h pendant 11 jours	21	↑	2,86 (2,52; 3,25)	8,96 (7,75; 10,35)	s. o. / n. d.
Noréthindrone (NE) administrée en concomitance avec l'EE	0,035 mg 1 f.p.j. EE/ 0,5 mg 1 f.p.j. NE pendant 21 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 21 jours	24	↔	0,85 (0,81; 0,89)	0,89 (0,86; 0,93)	0,94 (0,87; 1,0)
Phénytoïne	200 mg toutes les 12 h pendant 17 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	7	↑	1,27 (1,09; 1,47)	1,31 (1,15; 1,49)	1,36 (1,21; 1,53)

Tableau 18 – Interactions médicamenteuses : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance en présence du télaprévir

Tacrolimus	2 mg en une seule dose si administré seul; 0,5 mg en une seule dose si administré en concomitance avec le télaprévir (D8)	750 mg toutes les 8 h pendant 13 jours	9	↑	2,34 (1,68; 3,25) Dose norm. : 9,35 (6,73; 13,0)	17,6 (13,2; 23,3) Dose norm. : 70,3 (52,9; 93,4)	s. o. / n. d.
Zolpidem	5 mg en une seule dose	750 mg toutes les 8 h pendant 11 jours	19	↓	0,58 (0,52; 0,66)	0,53 (0,45; 0,64)	s. o. / n. d.
Médicaments anti-VIH							
Atazanavir (ATV) renforcé au ritonavir (rtv)	300 mg ATV/ 100 mg rtv 1 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	7	↑	0,85 (0,73; 0,98)	1,17 (0,97; 1,43)	1,85 (1,40; 2,44)
Darunavir (DRV) renforcé au ritonavir (rtv)	600 mg DRV/ 100 mg rtv 2 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	11	↓	0,60 (0,56; 0,64)	0,60 (0,57; 0,63)	0,58 (0,52; 0,64)
			(n = 14 pour la C _{max})	↓	0,53 (0,47; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	0,42 (0,35; 0,51)
Éfavirenz	600 mg 1 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	21	↔	0,84 (0,76; 0,93)	0,93 (0,87; 0,98)	0,98 (0,94; 1,02)
			15	↓	0,76 (0,68; 0,85)	0,82 (0,74; 0,90)	0,90 (0,81; 1,01)
Éfavirenz (EFV) administré en concomitance avec le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	600 mg EFV / 300 mg TDF 1 f.p.j. pendant 7 jours	1 125 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	15	↓	0,76 (0,68; 0,85)	0,82 (0,74; 0,90)	0,90 (0,81; 1,01)
			16	↓	0,80 (0,74; 0,86)	0,85 (0,79; 0,91)	0,89 (0,82; 0,96)

Tableau 18 – Interactions médicamenteuses : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance en présence du télaprévir

Fosamprénavir (fAPV) renforcé au ritonavir (rtv)	700 mg fAPV/ 100 mg 2 f.p.j. rtv pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	18	↓	0,65 (0,59; 0,70)	0,53 (0,49; 0,58)	0,44 (0,40; 0,50)
	700 mg fAPV/ 100 mg 2 f.p.j. rtv pendant 24 jours	1 125 mg toutes les 12 h pendant 4 jours	17 (n = 18 pour la C _{min})	↓	0,60 (0,55; 0,67)	0,51 (0,47; 0,55)	0,42 (0,37; 0,47)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	16	↑	1,30 (1,16; 1,45)	1,30 (1,22; 1,39)	1,41 (1,29; 1,54)
Lopinavir (LPV) renforcé au ritonavir (rtv)	400 mg LPV/ 100 mg rtv 2 f.p.j. pendant 20 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 10 jours	12	↔	0,96 (0,87; 1,05)	1,06 (0,96; 1,17)	1,14 (0,96; 1,36)
Raltégravir	400 mg 2 f.p.j. pendant 11 jours	750 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	20	↑	1,26 (0,97; 1,62)	1,31 (1,03; 1,67)	1,78 (1,26; 2,53)
Ténofovir, administré en concomitance avec le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et l'éfavirenz (EFV)	600 mg EFV / 300 mg TDF 1 f.p.j. pendant 7 jours	1 125 mg toutes les 8 h pendant 7 jours	15	↑	1,22 (1,12; 1,33)	1,10 (1,03; 1,18)	1,17 (1,06; 1,28)
	600 mg EFV / 300 mg TDF 1 f.p.j. pendant 7 jours	1 500 mg toutes les 12 h pendant 7 jours	16	↑	1,24 (1,13; 1,37)	1,10 (1,03; 1,17)	1,06 (0,98; 1,15)

^a La direction des flèches (↑ = *augmentation*, ↓ = *diminution*, ↔ = *aucun changement*) indique la direction du changement des paramètres pharmacocinétiques.

MICROBIOLOGIE :

Activité antivirale *in vivo*

INCIVEK à 750 mg toutes les 8 heures, administré en concomitance avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine, a entraîné des diminutions soutenues des concentrations plasmatiques d'ARN du VHC chez la majorité des sujets porteurs du génotype 1 du VHC.

La réponse antivirale initiale est due à une inhibition puissante du virus de type sauvage par le télaprévir, et l'élimination ultérieure des variants préexistants qui sont résistants au télaprévir est obtenue grâce au traitement continu par l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. Par conséquent, le télaprévir doit toujours être administré en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Pharmacodynamique

Le télaprévir est un inhibiteur spécifique de la protéase NS3-4A du VHC, laquelle joue un rôle essentiel dans la réplication virale. Le télaprévir inhibe le site actif de la protéase NS3-4A avec une puissance maximale (K_i^*) de 7 à 10 nM. Le lent mécanisme de liaison de l'interaction du télaprévir avec la protéase NS3-4A du VHC se produit en deux étapes, soit la formation d'un complexe plus faible suivie d'une restructuration pour obtenir une forme fortement liée. La puissance estimative du complexe initial formé à la première étape se situe dans l'intervalle des micromoles. À la deuxième étape, le télaprévir forme un complexe inhibiteur-enzyme covalent stable (EI^*), qui est doté d'une longue demi-vie enzymatique d'environ 1 heure ($K_i^* = 7$ nM).

Lors d'un essai de répliquons du VHC de sous-type 1b, la valeur de CI_{50} du télaprévir contre le VHC de type sauvage était de 0,354 μ M, similaire à la valeur de CI_{50} de 0,28 μ M obtenue lors d'un essai du virus infectieux de sous-type 1a.

Le télaprévir inhibe la sérine protéase NS3 du génotype 2 du VHC avec une puissance similaire à celle observée avec les protéases du génotype 1a ou 1b du VHC tandis que son activité contre les protéases de génotypes 3 et 4 du VHC est réduite. Dans un modèle de souris porteuses de la protéase du VHC, le télaprévir a inhibé la sécrétion hépatique de la phosphatase alcaline dépendante de la protéase du VHC avec une $DE_{50} < 0,3$ mg/kg.

Le traitement standard actuel de l'infection due au VHC est un traitement d'association avec l'IFN-pég et la RBV. Lorsque le télaprévir a été étudié en traitement d'association par l'essai de répliquons du VHC, son activité était additive ou modérément synergique avec l'interféron-alfa (IFN- α) et additive avec la RBV.

Résistance

Études in vitro

Les variants du VHC associés à l'échec virologique en cours de traitement ou aux rechutes ont été évalués par mutagenèse dirigée contre le site dans un essai de répliquons. Les variants V36A/M, T54A/S, R155K/T et A156S ont conféré des taux plus faibles de résistance *in vitro* au télaprévir (augmentation de 3 à 25 fois la CI_{50} du télaprévir), et les variants A156V/T et V36M+R155K ont conféré des taux plus élevés de résistance *in vitro* au télaprévir (augmentation > 25 fois la CI_{50} du

^{Pr}INCIVEK^{MD} (télaprévir)

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated

télaprévir). Les variants des réplicons générés à partir de séquences virales de patients ont montré des résultats similaires.

La capacité de répllication *in vitro* des variants résistant au télaprévir était plus faible que celle des virus de type sauvage. Tous les variants résistant au télaprévir étudiés sont demeurés entièrement sensibles à l'interféron-alfa et à la ribavirine.

Études de virologie clinique

Dans des études cliniques de phases 2 et 3 portant sur le télaprévir, les sujets n'ayant pas été traités auparavant et ceux ayant connu un échec de leur traitement antérieur qui étaient porteurs des principaux variants résistant au télaprévir au départ (avant le traitement) étaient rares (V36M, T54A et R155K < 1 % et T54S, 2,7 %). La résistance prédominante au télaprévir au départ n'a pas empêché les sujets d'obtenir une RVS avec un schéma comprenant le télaprévir, l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

L'analyse séquentielle du VHC chez les sujets traités par le télaprévir qui ont connu un échec virologique en cours de traitement ou une rechute a révélé la présence de substitutions d'acides aminés à 4 positions dans la région de la protéase NS3-4A, ce qui est conforme au mode d'action du télaprévir (V36A/M, T54A/S, R155K/T et A156S/T/V). Dans l'étude clinique de phase 3 C211, il n'y avait pas de différence quant au type de variants émergents entre les sujets recevant le télaprévir à 1 125 mg deux fois par jour et les sujets recevant le télaprévir à 750 mg toutes les 8 heures. Des proportions similaires de sujets dans les deux groupes de traitement présentaient des variants résistant au télaprévir au moment de l'échec. Un échec virologique en cours de traitement, pendant la prise de télaprévir, était principalement associé à la présence de variants à un degré plus élevé de résistance, et les rechutes ont principalement été associées à la présence de variants à un degré plus faible de résistance ou de virus de type sauvage.

Les sujets porteurs du génotype 1a du VHC présentaient principalement les variants V36M et R155K seuls ou combinés, tandis que les sujets porteurs du génotype 1b du VHC présentaient principalement les variants V36A, T54A/S et A156S/T/V. Cette différence est probablement attribuable à une barrière génétique plus importante dans le cas des substitutions V36M et R155K pour le génotype 1b que pour le génotype 1a. Parmi les sujets traités par le télaprévir, l'échec virologique en cours de traitement était plus fréquent chez les sujets porteurs du génotype 1a que chez les porteurs du génotype 1b, et plus fréquent chez les patients qui n'avaient obtenu aucune réponse au traitement que chez les autres populations (patients n'ayant pas été traités auparavant, patients ayant déjà eu une rechute et ceux ayant présenté une réponse partielle) (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les analyses de suivi des sujets traités par le télaprévir qui n'ont pas obtenu une RVS montrent que la population de virus de type sauvage a augmenté et que la population de variants résistant au télaprévir est devenue indécélable au fil du temps après la fin du traitement par le télaprévir.

Parmi un groupe combiné de 255 sujets n'ayant pas été traités auparavant et de sujets ayant déjà été traités participant aux études 108, 111 et C216 de phase 3 durant lesquelles les variants résistant au télaprévir ont été découverts en cours du traitement, 152 (60 %) n'avaient plus de

variants résistants détectés par séquençage de la population (durée médiane du suivi de 10 mois). Des 393 variants résistants présents chez les 255 sujets, 68 % des variants NS3-36, 84 % des variants NS3-54, 59 % des variants NS3-155, 86 % des variants NS3-156 et 52 % des variants NS3-36M+NS3-155K n'étaient plus décelés.

Lors d'une étude de suivi de 56 patients n'ayant pas été traités auparavant et de sujets ayant déjà eu un échec thérapeutique qui étaient traités par un schéma à base de télaprévir dans le cadre d'une étude de phase 2 et qui n'avaient pas obtenu une RVS, les variants résistants au télaprévir n'étaient plus décelés chez 89 % des sujets (50/56) (durée médiane du suivi de 25 mois). L'analyse de séquençage clonale d'un sous-ensemble de sujets porteurs du VHC de type sauvage par séquençage de la population (n = 20), comparant la fréquence des variants résistants avant le début du traitement par le télaprévir et au suivi, a révélé que les taux de la population des variants du VHC chez tous les sujets étaient revenus aux taux observés avant le traitement.

Une analyse a été effectuée pour explorer le lien entre la présence (séquençage de population) de substitutions ou de polymorphismes d'acides aminés dans la région NS3:4A au départ et les paramètres du traitement dans les études 108, 111 et C216. La présence de polymorphismes à la position Q80 (Q80K, Q80L, Q80R) de la région NS3, fréquemment observée chez les sujets infectés par le génotype 1a du VHC et laquelle réduirait (d'après ce qui a été déclaré) l'activité de certains inhibiteurs de la protéase dans la région NS3:4A du VHC, n'a pas été associée à une diminution de l'efficacité d'INCIVEK.

Pharmacogénomique

Voici des renseignements sur les essais secondaires IL28B des études 108, C216 et C211, incluant un tableau des taux de RVS selon le génotype (Tableau 19).

Tableau 19 – Taux de RVS selon le génotype rs12979860

Essai	Génotype rs12979860	RVS, n/N (%)	
		T12/PR	Pbo/PR48
108 (sujets n'ayant pas été traités auparavant)	C/C	45/50 (90 %)	35/55 (64 %)
	C/T	48/68 (71 %)	20/80 (25 %)
	T/T	16/22 (73 %)	6/26 (23 %)
		T12 /PR48^a	Pbo/PR48
C216 (sujets ayant déjà été traités)	C/C	60/76 (79 %)	5/17 (29 %)
	C/T	160/266 (60 %)	9/58 (16 %)
	T/T	49/80 (61 %)	4/30 (13 %)
C211 (sujets n'ayant pas été traités auparavant)		T12 (2 f.p.j.)/PR	T12 (toutes les 8 h)/PR
	C/C	97/105 (92 %)	92/106 (87 %)
	C/T	139/206 (67 %)	141/208 (68 %)
	T/T	38/58 (66 %)	37/57 (65 %)

^a Données regroupées des groupes ayant reçu le schéma T12/PR tardivement et immédiatement.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Aucun effet important apparent n'a été observé lors des études de toxicité portant sur l'administration orale de doses uniques évaluant une préparation de dispersion séchée par pulvérisation de télaprévir chez des souris et des rats à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg de poids corporel.

Toxicité des doses répétées

Les préparations de dispersion séchées par pulvérisation de télaprévir ont été évaluées dans le cadre d'études de toxicité portant sur l'administration orale de doses répétées pendant une durée allant jusqu'à 6 et 9 mois chez des rats et des chiens, respectivement à des doses variant de 1 à 1 000 mg/kg/jour chez les rats et de 15 à 500 mg/kg/jour chez les chiens. Ces évaluations ont révélé des toxicités (décrites ci-dessous), lesquelles ont empêché la détermination de la dose sans effet nocif observé (DSENO) et de la dérivation des marges d'exposition comparatives dans l'organisme entier. Chez les rats, le système hématopoïétique (p. ex. diminution des paramètres érythrocytaires, taux accrus des réticulocytes) s'accompagnant de modifications au niveau de la moelle osseuse et de la rate (p. ex. modifications de la cytologie de la moelle osseuse, poids de la rate accru, lésions histopathologiques dans la rate), le foie (p. ex. poids du foie accru, taux élevés des transaminases hépatiques, hypertrophie hépatocellulaire et nécrose de cellules isolées) et l'appareil reproducteur masculin, dont les testicules et les épидидymes (p. ex. poids réduit des testicules et des épидидymes, testicules petits et mous, dégénérescence de l'épithélium germinatif testiculaire, dégénérescence/nécrose des gonocytes individuels, hypospermie/aspermie) ont été établis comme les organes ou systèmes cibles de la toxicité. Chez les chiens, le système hématopoïétique (p. ex. anémie, taux accrus des réticulocytes, s'accompagnant de modifications au niveau de la moelle osseuse et de la rate), le foie (p. ex. poids accru du foie, modifications histologiques, pigmentation accrue dans les cellules hépatiques de Kupffer) et le système vasculaire (p. ex. vascularite touchant plusieurs organes, notamment le cœur, l'estomac, les ovaires et les épидидymes) ont été établis comme les organes ou systèmes cibles de la toxicité. Les résultats semblent réversibles dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement à l'exception des effets sur le foie chez les rats, des changements de poids des organes (rate et testicules) chez les rats et du taux élevé de cholestérol et de la myélofibrose dans la moelle osseuse du sternum chez les chiens.

Génotoxicité et carcinogénicité

La ribavirine s'est révélée génotoxique dans plusieurs tests *in vitro* et *in vivo*. La ribavirine n'a pas exercé d'effets oncogènes lors d'une étude de six mois réalisée sur des souris transgéniques de souche p53 (+/-) ou d'une étude de carcinogénicité de deux ans effectuée sur des rats. Voir les renseignements d'ordonnance de la ribavirine.

Aucun signe probant de génotoxicité n'a été observé avec le télaprévir lors de l'épreuve d'Ames sur la mutagenèse bactérienne, de l'analyse *in vitro* des aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères, ou du test *in vivo* du micronoyau chez la souris. Le pouvoir carcinogène du télaprévir n'a pas été analysé.

Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement

Les études chez l'animal ont montré que la ribavirine provoquait une toxicité réversible chez les mâles tandis que l'interféron alfa péguylé peut avoir un effet néfaste sur la fertilité des femelles. Voir les renseignements d'ordonnance de la ribavirine et de l'interféron alfa péguylé.

La préparation de dispersion séchée par pulvérisation de télaprévir a été évaluée dans le cadre d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce réalisée chez des rats, au cours de laquelle les mâles recevaient des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour avant la première période de cohabitation et jusqu'à la fin de la deuxième période de cohabitation sur un total de trois; les femelles recevaient des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour avant la première période de cohabitation et jusqu'au 7^e jour de gestation. Des femelles non traitées ont été accouplées à des rats mâles traités lors de la deuxième période de cohabitation et à des rats mâles qui se rétablissaient trois mois après avoir reçu un traitement, lors de la troisième cohabitation. Même si aucun effet sur l'accouplement et l'indice de fertilité n'a été noté dans cette étude, les effets liés au télaprévir sur les paramètres de fertilité ont été observés chez les rats. Lors d'études sur l'administration de doses répétées, la dose sans effet nocif observé (DSENO) à l'égard de la toxicité testiculaire dégénérative a été établie à des expositions de 0,17 fois les expositions chez l'humain à la dose clinique recommandée. Les effets potentiels sur les spermatozoïdes (p. ex. % réduit de spermatozoïdes motiles et nombre accru de spermatozoïdes non motiles) ont été observés dans les études de fertilité chez le rat à des expositions de 0,30 fois les expositions chez l'humain à la dose clinique recommandée. Les effets additionnels sur la fertilité comprenaient des augmentations mineures du pourcentage de perte préimplantatoire, du pourcentage de rates portant des embryons non viables et du pourcentage des produits de la conception non viables par portée. Ces effets sont vraisemblablement associés à une toxicité testiculaire chez les rats mâles; toutefois, la contribution des femelles ne peut pas être écartée.

La préparation de dispersion séchée par pulvérisation de télaprévir a été évaluée dans le cadre d'études portant sur le développement embryofœtal chez des souris gravides à des doses atteignant 1 000 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation et chez des rates gravides à des doses atteignant 500 mg/kg/jour du 7^e au 17^e jour de gestation. Aucune anomalie macroscopique externe des tissus mous et du squelette chez le fœtus (malformations ou variations) n'a été considérée comme étant liée au télaprévir. Dans des conditions expérimentales, le télaprévir n'a pas semblé avoir un pouvoir tératogène chez ces espèces.

La préparation de dispersion séchée par pulvérisation de télaprévir a été administrée à des rates (génération F0) dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal à des doses atteignant 500 mg/kg/jour du 7^e jour de gestation jusqu'au 20^e jour de lactation. Le télaprévir n'a exercé aucun effet apparent sur les paramètres de parturition naturelle. Des diminutions du poids des petits ont été notées au cours de la lactation. Les gains de poids corporel des petits étaient comparables à ceux des animaux témoins après sevrage. Aucun effet sur le développement n'a été noté chez les rats de la génération F1 ni sur les paramètres liés aux césariennes ou à la portée. De plus, aucun effet n'a été noté chez les femelles de la génération F1 qui ont été sacrifiées le 21^e jour de gestation, ni aucune anomalie fœtale liée à la génération F0 des mères exposées au télaprévir.

Le télaprévir n'a pas été analysé chez de jeunes animaux.

Tolérabilité locale

Dans des conditions expérimentales, le télaprévir était non irritant tant au niveau cutané qu'oculaire et était considéré à la fin comme un agent doté d'un potentiel sensibilisant cutané négatif. Le métabolite M11 du télaprévir, le VRT-841125, était doté d'un potentiel sensibilisant cutané positif et a montré qu'un métabolite du télaprévir peut agir comme un antigène lors d'une réaction d'hypersensibilité retardée. En raison des faibles taux du métabolite M11 dans la circulation, la signification clinique potentielle de ce résultat est incertaine.

RÉFÉRENCES

1. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team. [Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection](#). *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1839-50.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S, for the ADVANCE Study Team. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2011 June 23;364 (25):2405-16.
3. Lin K, Perni RB, Kwong AD, Lin C. VX-950, a novel hepatitis C virus (HCV) NS3-4A protease inhibitor, exhibits potent antiviral activities in HCV replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(5):1813-22.
4. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ; PROVE1 Study Team. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1827-38. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Oct 8;361(15):1516.
5. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM, for the PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1292-1303.
6. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Courtney LF, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(3):899-909.
7. Sherman KE, Flamm SL, Afdahl NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Kleber K, Martin M, Sankoh AJ, Kauffman RS, George S, Wright C, Poordad F, Institutional author: ILLUMINATE Study Team. Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 24 or 48 weeks in Treatment-Naïve Genotype 1 HCV Patients who Achieved an Extended Rapid Viral Response: Final Results of Phase 3 ILLUMINATE Study. *Hepatology* 2010; 52(Suppl 4):401A-402A.
8. Zeuzem S, Anreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M., for the REALIZE Study Team. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2417-2428.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr **INCIVEK**^{MD}
Comprimés de télaprévir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'INCIVEK et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'INCIVEK. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Patients adultes souffrant d'hépatite C chronique n'ayant pas reçu de traitement antérieur ou n'ayant pas obtenu de résultat satisfaisant avec l'interféron alfa péguylé ou l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

INCIVEK **ne doit pas être pris seul** pour traiter une hépatite C chronique. INCIVEK **doit être pris avec** deux autres médicaments (interféron alfa péguylé et ribavirine) dans le traitement de l'hépatite C chronique. **Il est important de lire et d'observer les consignes du feuillet de RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR de ces autres médicaments.** Ce feuillet contient d'autres renseignements importants concernant votre traitement qui ne figurent pas dans le présent feuillet. Vous devez lire les RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR chaque fois que recevez ou renouvelez une ordonnance de ces médicaments.

INCIVEK est parfois appelé **traitement d'association à base d'INCIVEK**, car il est toujours utilisé conjointement avec deux autres médicaments.

INCIVEK doit être pris pendant 12 semaines dans le cadre d'un traitement d'association; les deux autres médicaments doivent être pris pendant une plus longue période. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devez prendre les deux autres médicaments.

Les effets de ce médicament :

INCIVEK est un médicament d'ordonnance. Il est utilisé chez les adultes pour traiter une maladie appelée **hépatite C chronique** (chronique signifie qui dure longtemps). Le virus de l'hépatite C infecte le foie et se retrouve également dans le sang. INCIVEK n'est pas efficace lorsqu'il est pris seul. Il doit toujours être utilisé avec deux autres médicaments, l'interféron alfa péguylé et la ribavirine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas INCIVEK si vous :

- Êtes allergique à un des ingrédients d'INCIVEK (voir la rubrique *Les ingrédients non médicinaux sont*).
- Êtes enceinte ou prévoyez le devenir durant un traitement d'association à base d'INCIVEK ou durant les six (6) mois suivant la fin d'un tel traitement. Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, parlez-en à votre médecin.
- Êtes un homme ayant comme partenaire sexuelle une femme enceinte ou pouvant le devenir durant votre traitement d'association à base d'INCIVEK ou durant les six (6) mois suivant la fin d'un tel traitement.
- Prenez un médicament figurant sous « **Les médicaments suivants ne doivent pas être pris pendant un traitement à base d'INCIVEK** » dans la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

L'ingrédient médicinal est :

Télaprévir

Les ingrédients non médicinaux sont :

Dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, colorant alimentaire rouge n° 40, phosphate de calcium dibasique (anhydre), colorant alimentaire bleu n° 2, succinate d'acétate d'hypromellose, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium, talc et dioxyde de titane.

La forme posologique est :

Chaque comprimé INCIVEK contient 375 mg de télaprévir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Réactions cutanées graves, fatales et non fatales, dont la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome DRESS (éruptions cutanées médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes généraux). Ces réactions cutanées graves peuvent nécessiter un traitement urgent dans un hôpital et peuvent entraîner le décès.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des symptômes cutanés graves (voir les mises en garde ci-dessous). Il ou elle décidera si votre éruption doit être traitée ou si vous devez cesser de prendre INCIVEK ou un autre de vos médicaments.
- Ne cessez pas de prendre le traitement d'association à base d'INCIVEK sans en avoir parlé auparavant avec votre médecin.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des symptômes de réaction cutanée grave (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes) par exemple :

- ampoules ou lésions cutanées
- enflure du visage
- aphtes ou ulcères dans la bouche
- éruptions cutanées, avec ou sans démangeaisons
- rougeur ou inflammation des yeux, comme une conjonctivite
- fièvre

INCIVEK doit être pris en association avec l'interféron alfa péguylé et la ribavirine. La ribavirine, médicament administré en concomitance avec INCIVEK, peut provoquer des anomalies congénitales ou la mort du fœtus qui y est exposé. Il est extrêmement important d'éviter la grossesse.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous (ou votre partenaire) devenez enceinte durant un traitement d'association à base d'INCIVEK ou durant les six (6) mois suivant la fin d'un tel traitement.

Lorsque vous prenez INCIVEK, il est possible que les pilules anticonceptionnelles, les timbres contraceptifs et d'autres formes de contraceptifs à base d'hormones ne vous empêchent pas de devenir enceinte.

Vous devez utiliser au moins deux (2) moyens de contraception pendant que vous prenez le traitement d'association à base d'INCIVEK et pendant les six (6) mois suivant la fin de votre traitement. Si vous utilisez un moyen de contraception à base d'hormones, vous devez utiliser deux (2) au moins les deux (2) mois suivant la fin de celui-ci.

Demandez à votre médecin quels sont les meilleurs moyens de contraception pour vous durant un traitement d'association à base d'INCIVEK.

N'allaitez pas pendant votre traitement par INCIVEK. On ne sait pas si INCIVEK passe dans le lait maternel chez l'humain.

AVANT de prendre INCIVEK, parlez de vos antécédents médicaux avec votre médecin. Avertissez votre médecin si l'un des états suivants s'applique à vous :

- Vous avez déjà reçu un traitement contre l'hépatite C qui n'a pas fonctionné
- Problème de foie (autres qu'une infection par le virus de l'hépatite C)
- Infection par le virus de l'hépatite B
- Problèmes sanguins
- VIH (virus d'immunodéficience humaine)/sida ou tout autre problème du système immunitaire
- Problèmes de reins
- Antécédents de goutte ou de taux élevé d'acide urique dans le sang

- Vous prenez des médicaments en raison d'une greffe d'organe ou vous avez récemment subi une greffe d'organe
- Problèmes de thyroïde
- Problèmes cardiaques (p. ex. insuffisance cardiaque, battements cardiaques irréguliers ou trop lents, ou anomalie appelée syndrome du QT long)
- Autres problèmes médicaux

Durant votre traitement d'association à base d'INCIVEK, le professionnel de la santé qui vous traite procédera régulièrement à des prélèvements de sang pour vérifier si vous souffrez d'anémie ou d'un autre problème sanguin.

Les médicaments causant un effet sur la conduction électrique du cœur, plus précisément une prolongation de l'intervalle QTc, doivent être pris avec beaucoup de prudence durant un traitement d'association à base d'INCIVEK. Communiquez avec votre médecin si vous prenez un médicament associé à des effets de prolongation de l'intervalle QTc et(ou) de torsade de pointes, entre autres, les médicaments suivants : quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, fluoxétine, méthadone, érythromycine, moxifloxacine, quinine, kétoconazole, halopéridol, vardénafil, ritonavir et salmétérol.

Informez le professionnel de la santé qui vous traite de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre, les vitamines et les médicaments à base d'herbes médicinales. Dressez-en une liste et montrez-la à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien chaque fois que vous devez prendre un nouveau médicament (voir la section *Interactions médicamenteuses*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments suivants ne doivent pas être pris durant un traitement à base d'INCIVEK. Utilisés en association avec INCIVEK, ils peuvent entraîner des réactions graves, voire mortelles.

Médicaments <u>ne</u> devant <u>pas</u> être pris avec INCIVEK	
Nom du médicament	Exemple de nom commercial
Alfuzosine	Xatral ^{MD}
Amiodarone	Cordarone ^{MD}
Astémizole	Hismanal ^{MD} †
Carbamazépine	Tegretol ^{MD}
Cisapride	Prepulsid ^{MD} †
Dihydroergotamine	D.H.E.
Élétriptan	Relpax ^{MD}
Éplérénone	Inspra ^{MD}
Ergonovine	Methergine ^{MD}
Ergotamine	Aucun
Flécaïnide	Tambacor ^{MC}
Lovastatine	Mevacor ^{MD}
Méthylergonovine	Aucun†

Médicaments ne devant pas être pris avec INCIVEK

Nom du médicament	Exemple de nom commercial
Midazolam (formule orale)	Versed ^{MD,†}
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Aucun
Phénobarbital	Aucun
Phénytoïne	Dilantin ^{MD}
Pimozide	Orap ^{MD}
Propafénone	Rythmol ^{MD}
Quinidine	Aucun
Rifampine	Rifadin ^{MD} , Rofact ^{MD} , Rifater ^{MD}
Sildénafil (uniquement si utilisé pour traiter une hypertension artérielle pulmonaire)	Revatio ^{MC}
Simvastatine	Zocor ^{MD}
Terfénadine	Allergy Relief [†]
Triazolam	Aucun
Vardénafil	Levitra ^{MD}

† N'est pas actuellement commercialisé au Canada.

Cette liste **ne** contient **pas** tous les médicaments que vous devez déclarer à votre médecin. Vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, quel qu'il soit, durant un traitement d'association à base d'INCIVEK.

Autres médicaments pouvant entraîner une interaction avec INCIVEK

Les médicaments suivants peuvent entraîner une interaction avec INCIVEK. Si un de ces médicaments est utilisé, il est possible que la dose de ce médicament ou d'INCIVEK doive être modifiée, ou que d'autres modifications de traitement soient nécessaires. Si vous prenez l'un de ces médicaments, parlez-en à votre médecin :

- alfentanil, alprazolam, amlodipine, atorvastatine, bosentan, budésonide, buspirone, clarithromycine, colchicine, cyclosporine, darunavir, dexaméthasone (à action générale), diazépam, digoxine, diltiazem, éfavirenz, érythromycine, escitalopram, félodipine, fentanyl, fluticasone, fluvastatine, fosamprénavir, itraconazole, kétoconazole, lidocaïne (à action générale), lopinavir, méthadone, midazolam (parentéral), nicardipine, nifédipine, nisoldipine, posaconazole, pravastatine, répaglinide, rifabutine, rosuvastatine, salmétérol, sildénafil (pour le dysfonctionnement érectile), sirolimus, tacrolimus, tadalafil, télichromycine, trazodone, vérapamil, voriconazole, warfarine, zolpidem.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adulte :

- Prenez INCIVEK en respectant exactement les directives de votre médecin. Votre médecin vous indiquera la quantité d'INCIVEK qu'il vous faut prendre. Ne changez pas la dose sans autorisation de votre médecin.
- INCIVEK doit être pris pendant douze (12) semaines dans le cadre d'un traitement d'association.
- **Prenez toujours chaque dose d'INCIVEK avec des aliments (pas d'aliments à faible teneur en gras).**
- **Trois (3) comprimés d'INCIVEK** doivent être pris deux (2) fois par jour. Les doses doivent être espacées d'au moins dix (10) heures et d'au plus quatorze (14) heures. La dose quotidienne totale est de six (6) comprimés par jour.
- Prenez les comprimés INCIVEK en entier avec de l'eau. Vous ne devez pas concasser ou briser un comprimé INCIVEK avant de l'avaler. Ne mâchez pas non plus les comprimés INCIVEK. Ils ont un goût amer. Si vous avez de la difficulté à avaler les comprimés entiers, parlez-en à votre médecin.
- Ne cessez pas de prendre les comprimés INCIVEK sans autorisation de votre médecin. Si vous croyez que vous devriez cesser de prendre les comprimés INCIVEK, parlez-en d'abord à votre médecin.
- Si votre médecin vous demande de cesser votre traitement par INCIVEK, ne recommencez pas de le prendre même si les symptômes vous ayant forcé à arrêter le traitement disparaissent. **Si vous devez cesser de prendre INCIVEK, vous ne pouvez plus recommencer ce traitement.**

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le Centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous découvrez que vous avez oublié de prendre une dose **moins de six (6) heures** après l'heure normale de cette dose, prenez cette dose avec des aliments le plus tôt possible.
- Si vous découvrez que vous avez oublié de prendre une dose **plus de six (6) heures** après l'heure normale de cette dose, **sautez cette dose** et prenez la dose suivante à l'heure normalement prévue. Ne pas prendre de dose double.
- Si vous oubliez de prendre **plus d'une dose**, contactez immédiatement votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Avant de prendre INCIVEK, parlez avec votre médecin des effets secondaires possibles.

Les effets secondaires les plus courants associés à la prise d'INCIVEK comprennent les suivants :

- Éruptions cutanées (légères ou modérées)
 - Une éruption cutanée peut survenir à tout moment durant un traitement d'association à base d'INCIVEK. Des démangeaisons peuvent y être associées. Chez la plupart des patients, ces éruptions sont légères ou modérées et disparaissent dès la fin du traitement.
 - Il est possible d'observer une aggravation de certaines éruptions cutanées, même légères. **Si vous avez une éruption cutanée ou si une éruption cutanée s'aggrave, consultez immédiatement votre médecin.** Votre médecin déterminera si vous devez prendre un autre médicament pour traiter l'éruption cutanée ou si vous devez cesser de prendre INCIVEK ou tout autre médicament.
- Des démangeaisons peuvent survenir avec ou sans éruptions cutanées. Elles sont courantes et disparaissent généralement dès la fin du traitement.
- Des problèmes au niveau de l'anus ou du rectum surviennent fréquemment et peuvent causer un certain inconfort. Ces symptômes disparaissent généralement durant le traitement ou dès qu'il se termine.
 - Hémorroïdes (veines gonflées au niveau du rectum ou de l'anus, l'ouverture du rectum)
 - Gêne ou sensation de brûlure à proximité ou autour de l'anus
 - Démangeaisons à proximité ou autour de l'anus
- Le traitement d'association à base d'INCIVEK peut causer une anémie.
 - L'anémie se manifeste lorsque votre sang ne contient plus suffisamment de globules rouges. Les globules rouges servent à transporter l'oxygène dans votre corps vers les cellules qui en ont besoin.
 - L'anémie peut causer une sensation de fatigue générale, de faiblesse ou de manque d'énergie. Elle peut également entraîner des étourdissements ou un essoufflement.

Autres effets secondaires courants du traitement d'association à base d'INCIVEK :

- Nausées, diarrhée, vomissements et altération du goût.

Effets secondaires rares du traitement d'association à base d'INCIVEK :

- **Des réactions cutanées graves ont été signalées (p. ex. apparition de cloques ou de peaux mortes, ulcérations, éruptions cutanées et fièvre).** Si vous observez une réaction cutanée grave, **cessez d'utiliser tous les produits** et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous ressentez des effets secondaires qui vous gênent ou qui persistent, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Éruptions cutanées avec ou sans démangeaisons		√	
	Symptômes d'anémie incluant fatigue générale, faiblesse, manque d'énergie, étourdissements ou essoufflement.		√	
	Évanouissement		√	
Rare	Réactions cutanées graves, entre autres : éruptions cutanées, avec ou sans démangeaisons, ampoules ou lésions cutanées, aphtes ou ulcères dans la bouche, rougeur ou inflammation des yeux, enflure du visage, fièvre.		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'INCIVEK, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à 25 °C; de courtes périodes de variation entre 15 et 30 °C sont acceptables.

Conserver INCIVEK, ainsi que tout autre médicament, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour des professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.vrtx.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated

au : 877-634-VRTX (8789)

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated a rédigé ce dépliant.

© 2013 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Dernière révision : le 17 décembre 2013