

PUNTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar INCIVEK de manera segura y eficaz. Consulte la ficha técnica completa de INCIVEK.

INCIVEK™ (telaprevir) en comprimidos recubiertos con película para uso oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2011

ADVERTENCIA: REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES

Consulte la ficha técnica completa para ver todo el recuadro de advertencia. Se han notificado reacciones cutáneas graves mortales y no mortales, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) en pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK [ver Advertencias y precauciones (5.1)]. Se han notificado casos mortales en pacientes con erupción cutánea progresiva y síntomas sistémicos que continuaron recibiendo el tratamiento combinado con INCIVEK después de haber identificado una reacción cutánea grave. En casos de reacción cutánea grave, que incluyen erupción cutánea con síntomas sistémicos o erupción cutánea grave progresiva, debe suspenderse inmediatamente la administración de INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina. Debe considerarse la suspensión de otros medicamentos que se sabe están asociados con reacciones cutáneas graves. Se debe remitir de inmediato a los pacientes para que reciban asistencia médica de urgencia.

-----PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES-----

- Recuadro de advertencia 12/2012
- Contraindicaciones (4) 12/2012
- Advertencias y precauciones (5.1, 5.2) 12/2012
- Advertencias y precauciones (5.5) 04/2013

-----INDICACIONES Y USO-----

INCIVEK es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) que está indicado en combinación con el peginterferón alfa y la ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) de genotipo 1 en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, incluida la cirrosis, que no han recibido tratamiento previo o que han recibido un tratamiento anterior basado en interferón, incluidos los sujetos con respuesta nula, con respuesta parcial y recidivantes a tratamientos previos. (1)

- INCIVEK no debe utilizarse como monoterapia, sino únicamente en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. (5.6)
- Una alta proporción de sujetos con respuesta nula previa (particularmente aquellos con cirrosis) no lograron una respuesta virológica sostenida (RVS) y presentaron sustituciones asociadas con la resistencia al telaprevir que emergieron durante el tratamiento con INCIVEK. (12.4, 14.3)
- No se ha establecido la eficacia de INCIVEK en pacientes que han tenido un fracaso terapéutico anterior con un régimen de tratamiento que incluía INCIVEK u otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC. (12.4)

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- 750 mg administrados 3 veces por día (con 7-9 horas de diferencia) con alimentos (que no sean bajos en grasa). (2, 12.3, 17.4)
- INCIVEK debe administrarse junto con peginterferón alfa y ribavirina en todos los pacientes durante 12 semanas, seguido de un régimen en función de la respuesta durante 12 o 36 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina, según la respuesta virológica y el estado de la respuesta anterior. (2)
- Para obtener las instrucciones posológicas específicas del peginterferón alfa y de la ribavirina, consulte las respectivas fichas técnicas. (2)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Comprimidos de 375 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Se aplican también todas las contraindicaciones del peginterferón alfa y de la ribavirina, ya que INCIVEK debe administrarse junto con peginterferón alfa y ribavirina. (4)
- Mujeres embarazadas y hombres cuyas parejas mujeres están embarazadas: dado que la ribavirina puede causar defectos congénitos y muerte fetal, el telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas estén embarazadas. (4, 5.3, 8.1, 17.2)
- Coadministración con fármacos:

- cuyo aclaramiento es altamente dependiente de la CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y/o potencialmente mortales. (4)
- que son potentes inductores de la CYP3A, por lo que pueden provocar una exposición más baja y pérdida de la eficacia de INCIVEK. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Erupciones/reacciones cutáneas graves: Se han notificado reacciones cutáneas graves mortales y no mortales (que incluyen SSJ, DRESS y NET). Se debe monitorear a los pacientes con erupción cutánea de leve a moderada para controlar su evolución. Si la erupción cutánea avanza y se agrava, debe suspenderse el uso de INCIVEK. En casos de reacción cutánea grave, que incluyen erupción cutánea con síntomas sistémicos o erupción cutánea grave progresiva, debe suspenderse inmediatamente la administración de INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina. También debe considerarse la suspensión de otros medicamentos que se sabe están asociados con reacciones cutáneas graves. (5.1)
- Anemia: Debe monitorearse la hemoglobina antes del tratamiento combinado con INCIVEK y a intervalos regulares durante el tratamiento. Se deben respetar las modificaciones de dosis correspondientes a la ribavirina; de ser necesario, suspéndase el uso de INCIVEK. (5.2)
- Embarazo: uso con ribavirina y peginterferón alfa: la ribavirina puede causar defectos congénitos y muerte fetal; se debe evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino.** Las pacientes deben tener una prueba de embarazo con resultado negativo antes de iniciar el tratamiento, utilizar al menos 2 métodos anticonceptivos eficaces y someterse a pruebas de embarazo mensuales. (5.3, 8.1, 17.2)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones farmacológicas adversas al INCIVEK observadas con mayor frecuencia (incidencia al menos un 5% más alta con INCIVEK que en los controles) fueron erupción cutánea, prurito, anemia, náuseas, hemorroides, diarrea, molestias anorrectales, disgeusia, fatiga, vómitos y prurito anal. (6)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Vertex Pharmaceuticals Incorporated al 877-824-4281, o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

- La coadministración del tratamiento combinado de INCIVEK con otros fármacos puede alterar la concentración de los otros fármacos, así como otros fármacos pueden alterar las concentraciones de telaprevir. Consulte la ficha técnica completa antes y durante el tratamiento para conocer las posibles interacciones medicamentosas. (4, 7, 12.3)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Disfunción hepática: no se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes con puntuación de Child-Pugh superior o igual a 7 (clases B y C). (5.7, 8.6)
- Coinfección: no se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes coinfectados con VHC/VIH y VHC/VHB. (8.8)
- Población pediátrica: no se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos. (8.4)
- Trasplante de órgano sólido: no se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes que se han sometido a trasplantes de órgano sólido. (8.9)

Vea el punto 17 para consultar la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 04/2013

FICHA TÉCNICA COMPLETA: CONTENIDO***ADVERTENCIA: REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES****1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Hepatitis C crónica

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Tratamiento combinado con INCIVEK/peginterferón alfa/ribavirina
- 2.2 Reducción de dosis
- 2.3 Suspensión de la administración de dosis

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Erupciones/reacciones cutáneas graves
- 5.2 Anemia
- 5.3 Embarazo: uso con ribavirina y peginterferón alfa
- 5.4 Interacciones medicamentosas
- 5.5 Pruebas de laboratorio
- 5.6 Generalidades
- 5.7 Disfunción hepática

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Posibilidad de que INCIVEK afecte a otros fármacos
- 7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a INCIVEK
- 7.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres en período de lactancia
- 8.4 Uso pediátrico

- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunción hepática
- 8.7 Disfunción renal
- 8.8 Coinfección
- 8.9 Trasplantes de órgano sólido

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología
- 12.5 Farmacogenómica

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción de ensayos clínicos en adultos
- 14.2 Adultos sin tratamiento previo
- 14.3 Adultos con tratamiento previo

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

- 17.1 Erupciones/reacciones cutáneas graves
- 17.2 Embarazo
- 17.3 Transmisión del virus de la hepatitis C
- 17.4 Importancia de la hidratación
- 17.5 Administración

* No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa.

ADVERTENCIA: REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES

Se han notificado reacciones cutáneas graves mortales y no mortales, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Se han notificado casos mortales en pacientes con erupción cutánea progresiva y síntomas sistémicos que continuaron recibiendo el tratamiento combinado con INCIVEK después de haber identificado una reacción cutánea grave. En casos de reacción cutánea grave, que incluyen erupción cutánea con síntomas sistémicos o erupción cutánea grave progresiva, debe suspenderse inmediatamente la administración de INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina. Debe considerarse la suspensión de otros medicamentos que se sabe están asociados con reacciones cutáneas graves. Se debe remitir de inmediato a los pacientes para que reciban asistencia médica de urgencia.

1 INDICACIONES Y USO**1.1 Hepatitis C crónica**

INCIVEK™ (telaprevir), en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica de genotipo 1 en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, incluida la cirrosis, que no han recibido tratamiento previo o que han recibido un tratamiento anterior basado en interferón, incluidos los sujetos con respuesta nula, con respuesta parcial y recidivantes a tratamientos previos [ver *Estudios clínicos (14.2 y 14.3)*, incluidas las definiciones de estos términos].

Deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con INCIVEK:

- INCIVEK no debe administrarse como monoterapia, sino que debe recetarse únicamente en combinación con peginterferón alfa y ribavirina [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Una alta proporción de sujetos con respuesta nula previa (particularmente aquellos con cirrosis) no lograron una respuesta virológica sostenida (RVS) y presentaron sustituciones asociadas con la resistencia al telaprevir que emergieron durante el tratamiento combinado con INCIVEK [ver *Microbiología (12.4)* y *Estudios clínicos (14.3)*].
- No se ha establecido la eficacia de INCIVEK en pacientes que han tenido un fracaso terapéutico anterior con un régimen de tratamiento que incluía INCIVEK u otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC [ver *Microbiología (12.4)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Tratamiento combinado con INCIVEK/peginterferón alfa/ribavirina**

La dosis recomendada de comprimidos de INCIVEK es de 750 mg (dos comprimidos de 375 mg) que se toman por vía oral 3 veces por día (con 7-9 horas de diferencia) con alimentos (que no sean bajos en grasa) [ver *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17.4)*].

Para obtener las instrucciones posológicas específicas del peginterferón alfa y de la ribavirina, consulte las respectivas fichas técnicas.

Duración del tratamiento

La duración recomendada del tratamiento con INCIVEK es de 12 semanas en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Se deben monitorear los niveles de ARN del VHC en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento combinado y evaluar la futilidad del tratamiento (tablas 1 y 2).

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento (ver también la tabla 2 para consultar las normas de futilidad del tratamiento)

Pacientes sin tratamiento previo y recidivantes a tratamientos previos			
ARN del VHC^a	Tratamiento triple INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina	Tratamiento dual peginterferón alfa y ribavirina	Duración total del tratamiento
Indetectable (objetivo no detectado) en las semanas 4 y 12	Primeras 12 semanas	12 semanas adicionales	24 semanas
Detectable (1000 UI/ml o menos) en las semanas 4 y/o 12	Primeras 12 semanas	36 semanas adicionales	48 semanas
Pacientes con respuesta parcial y nula a tratamientos previos			
	Tratamiento triple INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina	Tratamiento dual peginterferón alfa y ribavirina	Duración total del tratamiento
Todos los pacientes	Primeras 12 semanas	36 semanas adicionales	48 semanas

^aEn los ensayos clínicos, el ARN del VHC en plasma se midió mediante un análisis con COBAS® TaqMan®, con un límite inferior de cuantificación de 25 UI/ml y un límite de detección de 10 UI/ml. Consulte *Pruebas de laboratorio (5.5)* para obtener una descripción de las recomendaciones sobre los análisis de ARN del VHC.

Con el objeto de evaluar la elegibilidad para el tratamiento en función de la respuesta en las semanas 4 y 12 (ver la tabla 1), se requiere un resultado con un nivel “indetectable” de ARN del VHC (objetivo no detectado); un resultado confirmado de nivel “detectable pero inferior al límite de cuantificación” de ARN del VHC no debe considerarse equivalente a un resultado de nivel “indetectable” de ARN del VHC (objetivo no detectado) [ver *Pruebas de laboratorio (5.5)*].

Los pacientes con cirrosis que no han recibido tratamiento previo y que tengan un nivel indetectable de ARN del VHC (objetivo no detectado) en las semanas 4 y 12 del tratamiento combinado con INCIVEK pueden beneficiarse con un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón alfa y ribavirina (48 semanas en total) [ver *Estudios clínicos (14.2)*].

2.2 Reducción de dosis

A fin de evitar un fracaso terapéutico, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de INCIVEK. Consulte las respectivas fichas técnicas para informarse sobre la modificación de las dosis de peginterferón alfa y ribavirina [ver *Advertencias y precauciones* (5.6)].

2.3 Suspensión de la administración de dosis

Es poco probable que los pacientes con respuesta virológica inadecuada alcancen una RVS, y pueden presentar sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento [ver *Microbiología* (12.4)]. Se recomienda la suspensión del tratamiento en todos los pacientes con (1) niveles de ARN del VHC superiores a 1000 UI/ml en la semana 4 o 12 del tratamiento; o (2) niveles detectables confirmados de ARN del VHC en la semana 24 del tratamiento (ver la tabla 2).

Tabla 2: Normas de futilidad del tratamiento: todos los pacientes

ARN del VHC	Acción
Semana 4 o semana 12: superior a 1000 UI/ml	Suspender la administración de INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina (tratamiento con INCIVEK completo a las 12 semanas)
Semana 24: detectable	Suspender el uso del peginterferón alfa y de la ribavirina

Si por algún motivo se suspende el uso del peginterferón alfa o de la ribavirina, también debe suspenderse la administración de INCIVEK.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cada comprimido contiene 375 mg de telaprevir. Los comprimidos están disponibles en color púrpura, recubiertos con película, con forma de cápsula y presentan grabado en bajorrelieve los caracteres “V 375” en una de las caras.

4 CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones del peginterferón alfa y de la ribavirina también se aplican al tratamiento combinado con INCIVEK.

El tratamiento combinado con INCIVEK está contraindicado en:

- Mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas. La ribavirina puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe esta farmacoterapia, se debe advertir a la paciente acerca del posible peligro para el feto [ver *Advertencias y precauciones* (5.3), *Uso en poblaciones específicas* (8.1) e *Información de asesoramiento para el paciente* (17.2)].
- Hombres cuyas parejas mujeres están embarazadas.

INCIVEK es un potente inhibidor de la CYP3A. Está contraindicada la combinación de INCIVEK con fármacos cuyo aclaramiento es altamente dependiente de la CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y/o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho). Está contraindicada la combinación de INCIVEK con fármacos que son potentes inductores de la CYP3A y, en consecuencia, pueden provocar una exposición más baja y pérdida de la eficacia de INCIVEK. En la tabla 3 presentada a continuación, se indican los fármacos contraindicados [ver también *Interacciones medicamentosas* (7), *tabla 5*, y *Farmacología clínica* (12.3), *tablas 6 y 7*].

Tabla 3: Fármacos contraindicados con INCIVEK

Clase terapéutica	Fármacos pertenecientes a una clase contraindicada con INCIVEK	Comentarios clínicos
Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1	Alfuzosina	Posibilidad de hipotensión o arritmia cardíaca.
Antimicrobianos	Rifampicina	La rifampicina reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de telaprevir.
Derivados del cornezuelo de centeno	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Posibilidad de toxicidad aguda por cornezuelo de centeno, que se caracteriza por vasoespasmo o isquemia periféricos.
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Posibilidad de arritmias cardíacas.
Productos a base de hierbas	Hierba de san Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Las concentraciones plasmáticas de telaprevir pueden verse reducidas por el uso concomitante de preparados a base de hierba de san Juan.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Posibilidad de miopatía, incluso rabiomólisis.
Neuroléptico	Pimozida	Posibilidad de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales, como arritmias cardíacas.
Inhibidores de la PDE5	Sildenafil (Revatio®) o tadalafilo (Adcirca®) [para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar] ^a	Posibilidad de eventos adversos asociados con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), que incluyen anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.
Sedantes/hipnóticos	Midazolam administrado por vía oral ^b , triazolam	Aumento o prolongación de la sedación o depresión respiratoria.

^a Consulte *Interacciones medicamentosas*, *tabla 5*, para informarse sobre la coadministración de dosis de sildenafil y tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

^b Consulte *Interacciones medicamentosas*, *tabla 5*, para informarse sobre la administración del midazolam por vía parenteral.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Erupciones/reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves mortales y no mortales, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK. Se han notificado casos mortales en pacientes con erupción cutánea progresiva y síntomas sistémicos que continuaron recibiendo el tratamiento combinado con INCIVEK después de haber identificado una reacción cutánea grave.

En casos de reacción cutánea grave, que incluyen erupción cutánea con síntomas sistémicos o erupción cutánea grave progresiva, debe suspenderse inmediatamente la administración de INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina. Debe considerarse la suspensión de otros medicamentos que se sabe están asociados con reacciones cutáneas graves. Se debe remitir de inmediato a los pacientes para que reciban asistencia médica de urgencia.

En los ensayos clínicos, se notificaron reacciones cutáneas graves, incluso DRESS y SSJ, en menos del 1% de los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK, mientras que no se notificó ningún caso en los sujetos que recibieron solo peginterferón alfa y ribavirina. Estas reacciones cutáneas graves requirieron hospitalización, y todos los sujetos se recuperaron. Los signos de DRESS que se presentan pueden incluir erupción cutánea, fiebre, edema facial y evidencia de compromiso de órganos internos (p. ej., hepatitis, nefritis). Puede haber o no eosinofilia. Los signos de SSJ que se presentan pueden incluir fiebre, lesiones en diana, y erosiones o ulceraciones de la mucosa (p. ej., conjuntiva, labios).

Se han observado casos de NET y eritema multiforme (EM) en la experiencia poscomercialización [ver también *Recuadro de advertencia y Reacciones adversas (6.2)*].

Se produjeron eventos de erupción cutánea (todos los grados) en el 56% de los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK [ver *Reacciones adversas (6.1)*] y en el 34% de los sujetos que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. La erupción cutánea se inició con mayor frecuencia durante las primeras 4 semanas, pero podía producirse en cualquier momento durante el tratamiento combinado con INCIVEK. Los eventos de erupción cutánea provocaron la suspensión del uso de INCIVEK como monoterapia en el 6% de los sujetos y la suspensión del tratamiento combinado con INCIVEK en el 1% de los sujetos. Se notificó erupción cutánea grave (p. ej., erupción cutánea generalizada, o erupción cutánea con vesículas, bullas o ulceraciones distintas del SSJ) en el 4% de los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK, en comparación con menos del 1% de los que recibieron solo peginterferón alfa y ribavirina. La erupción cutánea grave puede tener un componente eccematoso prominente.

Se debe realizar un seguimiento de los pacientes con erupciones cutáneas de leves a moderadas para controlar la evolución de la erupción cutánea o el desarrollo de síntomas sistémicos. Si la erupción cutánea avanza y se agrava, debe suspenderse el uso de INCIVEK. Se puede continuar la administración de peginterferón alfa y ribavirina. Si no se observa una mejora dentro de los 7 días de haber suspendido el uso de INCIVEK, debe considerarse la interrupción o suspensión secuencial o simultánea de la administración de ribavirina y/o peginterferón alfa. Si se indica desde el punto de vista médico, debe considerarse la interrupción o suspensión anticipada del uso de la ribavirina y del peginterferón alfa [ver también *Recuadro de advertencia*]. Se debe monitorear a los pacientes hasta que la erupción cutánea se haya resuelto. No debe reducirse la dosis de INCIVEK ni debe volver a iniciarse su administración si se suspende a causa de una erupción cutánea. El tratamiento de las erupciones cutáneas con antihistamínicos orales y/o corticosteroides tópicos puede proporcionar un alivio sintomático, pero no se ha establecido la eficacia de estas medidas. No se recomienda el tratamiento de las erupciones cutáneas con corticosteroides sistémicos [ver *Interacciones medicamentosas (7)*].

5.2 Anemia

Se ha notificado la aparición de anemia al administrar el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina. La adición de INCIVEK al peginterferón alfa y la ribavirina está asociada con una disminución adicional en las concentraciones de hemoglobina. Se produjo una disminución en los niveles de hemoglobina durante las primeras 4 semanas de tratamiento, y los valores más bajos se alcanzaron al final de la administración de INCIVEK. Los valores de hemoglobina volvieron gradualmente a los niveles observados con el peginterferón alfa y la ribavirina después de completar la administración de INCIVEK. Se observaron valores de hemoglobina iguales o inferiores a 10 g por dl en el 36% de los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK, en comparación con el 17% de los sujetos que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. En los ensayos clínicos, la mediana del tiempo desde la aparición de un valor de hemoglobina inferior o igual a 10 g por dl fue más rápida entre los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK, en comparación con aquellos que recibieron peginterferón alfa y ribavirina: 56 días (intervalo: 8-365 días) frente a 63 días (intervalo: 13-341 días), respectivamente. Se observaron valores de hemoglobina inferiores a 8,5 g por dl en el 14% de los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK, en comparación con el 5% de los sujetos que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

En los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK, el 32% tuvo una modificación de la dosis de ribavirina (reducción, interrupción o suspensión) a causa de anemia, el 6% recibió una transfusión de sangre, el 4% suspendió el uso de INCIVEK, y el 1% suspendió el tratamiento combinado con INCIVEK. En los sujetos tratados solo con peginterferón alfa y ribavirina, el 12% tuvo una modificación de la dosis de ribavirina a causa de anemia, el 1% recibió una transfusión de sangre, y menos del 1% suspendió el tratamiento. Se han notificado casos de anemia que requirieron la reducción de la dosis de ribavirina, una transfusión de sangre y/o el uso de un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE), que se produjeron en tan solo 10 días luego de iniciar el tratamiento combinado con INCIVEK.

Se debe monitorear la hemoglobina antes del tratamiento combinado con INCIVEK, además de al menos las semanas 2, 4, 8 y 12 durante el tratamiento, y según sea adecuado desde el punto de vista clínico. Para algunos pacientes, se debe considerar realizar un monitoreo con mayor frecuencia y anticipación. Para el tratamiento de la anemia, deben efectuarse reducciones de la dosis de ribavirina (consulte la ficha técnica de la ribavirina para conocer las pautas de reducción de dosis). Si las reducciones de la dosis de ribavirina son inadecuadas, debe considerarse la suspensión del uso de INCIVEK. Si la ribavirina se suspende de manera permanente para poder tratar la anemia, también se debe suspender el uso de INCIVEK de manera permanente. Puede volver a iniciarse la administración de ribavirina según las pautas de modificación de dosis correspondientes a la ribavirina. No debe reducirse la dosis de INCIVEK y, si se suspende el tratamiento, no debe volver a iniciarse la administración de INCIVEK.

5.3 Embarazo: uso con ribavirina y peginterferón alfa

La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto. Se deben extremar las precauciones para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino. El tratamiento con ribavirina no debe reiniciarse a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento.

Dado que INCIVEK debe utilizarse en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, las contraindicaciones y advertencias correspondientes a esos fármacos también se aplican al tratamiento combinado. Los pacientes con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino, así como los pacientes varones y sus parejas de sexo femenino, deben usar 2 métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante 6 meses después de haber finalizado todo tratamiento. Las pacientes de sexo femenino deben realizarse pruebas de embarazo mensuales mientras estén en tratamiento y durante el período de 6 meses posterior a la interrupción del tratamiento. Se deben extremar las precauciones para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino, ya que se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina [ver *Contraindicaciones (4)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17.2)*]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina.

Pacientes de sexo femenino

Se puede continuar el uso de anticonceptivos hormonales, pero es posible que no sean un método confiable durante la administración de INCIVEK y hasta 2 semanas luego de interrumpir su uso [ver *Interacciones medicamentosas (7)*]. Durante este tiempo, las pacientes con capacidad de concebir deben utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces que no sean hormonales. Los ejemplos pueden incluir métodos de barrera o dispositivos intrauterinos (DIU) [ver también *Uso en poblaciones específicas: Embarazo (8.1)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17.2)*]. Dos semanas después de completar el tratamiento con INCIVEK, los anticonceptivos hormonales vuelven a ser adecuados para constituir uno de los 2 métodos anticonceptivos eficaces que se requieren; sin embargo, deben respetarse las recomendaciones especificadas en las fichas técnicas correspondientes a los anticonceptivos.

5.4 Interacciones medicamentosas

Consulte la tabla 3 para obtener un listado de los fármacos cuyo uso con INCIVEK está contraindicado a causa de eventos adversos potencialmente mortales o la posible pérdida del efecto terapéutico de INCIVEK [ver *Contraindicaciones (4)*]. Consulte la tabla 5 para informarse sobre las interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas [ver *Interacciones medicamentosas (7)*].

5.5 Pruebas de laboratorio

Se deben monitorear los niveles de ARN del VHC en las semanas 4 y 12, y según sea indicado desde el punto de vista clínico. Se recomienda emplear un análisis sensible de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real para monitorear los niveles de ARN del VHC durante el tratamiento. El análisis debe tener un límite inferior de cuantificación de ARN del VHC inferior o igual a 25 UI por ml y un límite de detección de ARN del VHC de aproximadamente 10-15 UI por ml. Con el objeto de evaluar la elegibilidad para el tratamiento en función de la respuesta, se requiere un resultado con un nivel “indetectable” de ARN del VHC (objetivo no detectado); un resultado confirmado de nivel “detectable pero inferior al límite de cuantificación” de ARN del VHC no debe considerarse equivalente a un resultado de nivel “indetectable” de ARN del VHC (notificado como “objetivo no detectado” o “ARN del VHC no detectado”).

Se recomienda realizar evaluaciones de hematología (que incluyen hemoglobina, recuento diferencial de glóbulos blancos y recuento de plaquetas) antes del tratamiento y en las semanas 2, 4, 8 y 12, y según sea adecuado desde el punto de vista clínico. Se recomienda realizar evaluaciones químicas (que incluyen electrolitos, creatinina sérica, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina y TSH) con la misma frecuencia que las evaluaciones de hematología o según sea adecuado desde el punto de vista clínico [ver *Reacciones adversas (6)*].

Consulte las fichas técnicas del peginterferón alfa y de la ribavirina, incluidos los requisitos de pruebas de embarazo.

5.6 Generalidades

INCIVEK no debe administrarse como monoterapia, sino que debe recetarse únicamente como tratamiento combinado con peginterferón alfa y ribavirina. Por lo tanto, deben consultarse las fichas técnicas del peginterferón alfa y de la ribavirina antes de comenzar el tratamiento con INCIVEK.

No hay datos clínicos sobre la repetición del tratamiento en pacientes que hayan tenido un fracaso terapéutico con un tratamiento basado en inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC, y tampoco hay datos sobre la administración de ciclos repetidos de INCIVEK [ver *Microbiología (12.4)*].

5.7 Disfunción hepática

No se recomienda el uso de INCIVEK en pacientes con disfunción hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C, puntuación superior o igual a 7) ni en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Consulte las fichas técnicas del peginterferón alfa y de la ribavirina, ya que deben coadministrarse con INCIVEK [ver *Uso en poblaciones específicas: Disfunción hepática (8.6)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor profundidad en las demás secciones de este prospecto:

- Erupciones/reacciones cutáneas graves [ver *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Anemia [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Embarazo: uso con ribavirina y peginterferón alfa [ver *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.3)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17.2)*]

INCIVEK debe administrarse junto con peginterferón alfa y ribavirina. Consulte las respectivas fichas técnicas para conocer las reacciones adversas asociadas.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un determinado fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

La evaluación de seguridad se basa en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados en los que participaron 1797 sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK y 493 sujetos que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

Se produjeron reacciones farmacológicas adversas graves en el 3% de los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK, mientras que no se produjo ningún caso en los sujetos tratados con peginterferón alfa y ribavirina. Los eventos adversos graves más frecuentes en los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK fueron trastornos de la piel (erupción cutánea y/o prurito) y anemia [ver *Advertencias y precauciones (5.1)* y *5.2*]. El 14% de los sujetos suspendió el uso de INCIVEK a causa de reacciones farmacológicas adversas. Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del uso de INCIVEK consistieron en erupción cutánea, anemia, fatiga, prurito, náuseas y vómitos.

INCIVEK se administró en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La siguiente tabla enumera las reacciones farmacológicas adversas que se produjeron en sujetos tratados con INCIVEK con una incidencia al menos un 5% mayor que en los sujetos que recibieron solo peginterferón alfa y ribavirina (tabla 4).

Tabla 4: Reacciones farmacológicas clínicas adversas notificadas con una frecuencia al menos un 5% mayor en los sujetos que recibieron INCIVEK

	Tratamiento combinado con INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina N=1797	Peginterferón alfa y ribavirina N=493
Erupción cutánea*	56%	34%
Fatiga	56%	50%
Prurito	47%	28%
Náuseas	39%	28%
Anemia*	36%	17%
Diarrea	26%	17%
Vómitos	13%	8%
Hemorroides	12%	3%
Molestias anorrectales	11%	3%
Disgeusia	10%	3%
Prurito anal	6%	1%

* “Erupción cutánea” y “anemia” de acuerdo con los términos agrupados según la categoría de búsqueda especial (*special search category*, SSC).

Descripción de reacciones farmacológicas adversas seleccionadas

Signos y síntomas anorrectales

En los ensayos clínicos controlados, el 29% de los sujetos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK presentaron eventos adversos anorrectales, en comparación con el 7% de los tratados solo con peginterferón alfa y ribavirina. La mayoría de estos eventos (p. ej., hemorroides, molestias anorrectales, prurito anal y ardor rectal) fueron de gravedad leve a moderada; menos del 1% de los eventos requirió la suspensión del tratamiento, y todos los casos se resolvieron durante la administración de dosis de INCIVEK o después de completar el tratamiento.

Anomalías de laboratorio

Glóbulos blancos: El tratamiento con peginterferón alfa está asociado con disminuciones en los valores medios del recuento total de glóbulos blancos, el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos. Una mayor cantidad de sujetos tratados con INCIVEK (15% en comparación con el 5%) presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos hasta $499/\text{mm}^3$ o menos. Las disminuciones en los recuentos totales de glóbulos blancos hasta $1499/\text{mm}^3$ o menos fueron similares (8% en comparación con el 5%). La incidencia de disminuciones en los recuentos absolutos de neutrófilos hasta $749/\text{mm}^3$ o menos fue del 15% en los sujetos tratados solo con peginterferón alfa y ribavirina, en comparación con el 12% en aquellos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK.

Plaquetas: El tratamiento con peginterferón alfa está asociado con disminuciones en los recuentos medios de plaquetas. Una mayor cantidad de pacientes que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK presentaron disminuciones en los valores medios de plaquetas de todos los grados: 47% en comparación con el 36% de los tratados solo con peginterferón alfa y ribavirina. El 3% de los sujetos que recibieron tratamiento combinado con INCIVEK tuvo disminuciones hasta $49.999/\text{mm}^3$ o menos, en comparación con el 1% de los tratados solo con peginterferón alfa y ribavirina.

Bilirrubina: El 41% de los sujetos tratados con INCIVEK, en comparación con el 28% de los sujetos tratados con peginterferón alfa y ribavirina tuvieron elevaciones de todos los grados en los niveles de bilirrubina; el 4% y el 2% de los sujetos, respectivamente, tuvieron elevaciones iguales o superiores a $2,6 \times \text{LSN}$. El incremento en los niveles de bilirrubina fue más pronunciado entre la primera y la segunda semana de administración de INCIVEK; luego, los niveles se estabilizaron y volvieron a los valores basales entre las semanas 12 y 16.

Ácido úrico: Durante el período del tratamiento combinado con INCIVEK, el 73% de los sujetos tuvo niveles elevados de ácido úrico, en comparación con el 29% de los tratados solo con peginterferón alfa y ribavirina. Los cambios hasta valores iguales o superiores a $12,1 \text{ mg por dl}$ con respecto a los valores basales en los niveles de ácido úrico también se produjeron con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con INCIVEK (7%) en comparación con los tratados con peginterferón alfa y ribavirina (1%). Menos del 1% de los sujetos presentó eventos clínicos de gota/artritis gotosa; ninguno de los casos fue grave ni provocó la suspensión del tratamiento.

6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de INCIVEK luego de su aprobación. Dado que estas reacciones son notificadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular con certeza su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y eritema multiforme (EM) [ver también *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones* (5.1)].

Trastornos renales y urinarios: Azoemia prerrenal con o sin disfunción/insuficiencia renal aguda, neuropatía por ácido úrico.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Posibilidad de que INCIVEK afecte a otros fármacos

INCIVEK es un potente inhibidor de la CYP3A. La coadministración de INCIVEK con fármacos que se metabolizan principalmente por medio de la CYP3A puede ocasionar un incremento en las concentraciones plasmáticas de tales fármacos, lo que podría aumentar las reacciones adversas (ver la tabla 5). INCIVEK también es un inhibidor de la glicoproteína P (gp-P) y de los transportadores OATP1B1 y OATP2B1. La coadministración de INCIVEK con fármacos que son sustratos para el transporte mediado por gp-P, OATP1B1 y OATP2B1 puede ocasionar un incremento en las concentraciones plasmáticas de tales fármacos, lo que podría aumentar las reacciones adversas (ver la tabla 5). **Si se realizan ajustes posológicos de los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con INCIVEK, deben volver a ajustarse después de completar la administración de INCIVEK.**

7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a INCIVEK

INCIVEK es un sustrato de la CYP3A y la gp-P; por lo tanto, los fármacos que inducen la CYP3A y/o la gp-P pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de INCIVEK y reducir el efecto terapéutico de INCIVEK. La coadministración de INCIVEK con fármacos que inhiben la CYP3A y/o la gp-P puede incrementar las concentraciones plasmáticas de INCIVEK.

7.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas

La tabla 5 presenta el efecto en la concentración de INCIVEK o del fármaco concomitante con INCIVEK. Estas recomendaciones se basan en ensayos de interacciones medicamentosas (indicados con *) o en interacciones previsibles debido a la magnitud prevista de la interacción y la posibilidad de eventos adversos graves o pérdida de la eficacia.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: puede ser recomendable alterar la dosis o el régimen según los ensayos de interacciones medicamentosas o las interacciones previsibles [ver Farmacología clínica (12.3) (tablas 6 y 7) para consultar la magnitud de la interacción.]

Clase terapéutica del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de INCIVEK o del fármaco concomitante	Comentarios clínicos
ANTIARRÍTMICOS		
lidocaína (sistémica), amiodarona, bepridilo, flecainida, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	No se ha estudiado la coadministración con telaprevir, y existen posibilidades de que se produzcan eventos adversos graves y/o potencialmente mortales. Se aconseja precaución y se recomienda realizar un monitoreo clínico cuando se coadministren con telaprevir.
digoxina*	↑ digoxina	Las concentraciones de digoxina aumentaron cuando se coadministró con telaprevir. La administración de digoxina debe iniciarse con la dosis más baja. Se deben monitorear las concentraciones de digoxina sérica y utilizarlas para ajustar gradualmente la dosis de digoxina a fin de obtener el efecto clínico deseado.
ANTIBACTERIANOS		
claritromicina eritromicina telitromicina	↑ telaprevir ↑ antibacterianos	Las concentraciones tanto del telaprevir como del antibacteriano pueden aumentar durante la coadministración. Se aconseja precaución y se recomienda realizar un monitoreo clínico cuando se coadministren con telaprevir. Se han notificado prolongación del intervalo QT y <i>torsade de pointes</i> al administrar claritromicina y eritromicina. Se ha notificado prolongación del intervalo QT al administrar telitromicina.
ANTICOAGULANTE		
warfarina	↑ o ↓ warfarina	Pueden alterarse las concentraciones de warfarina cuando se coadministra con telaprevir. Se debe monitorear el índice internacional normalizado (<i>international normalized ratio</i> , INR) cuando la warfarina se coadministre con telaprevir.
ANTICONVULSIVOS		
carbamazepina fenobarbital fenitoína	↓ telaprevir ↑ carbamazepina ↑ o ↓ fenitoína ↑ o ↓ fenobarbital	Las concentraciones del anticonvulsivo pueden alterarse, y las concentraciones de telaprevir pueden disminuir. Se debe tener precaución al recetar carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Es posible que el telaprevir tenga una eficacia menor en los pacientes que tomen estos agentes de manera concomitante. Se recomienda realizar un monitoreo clínico o de laboratorio de las concentraciones de carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, además de ajustar gradualmente la dosis para lograr la respuesta clínica deseada.
ANTIDEPRESIVOS		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram	Las concentraciones de escitalopram disminuyeron cuando se coadministró con telaprevir. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como escitalopram, tienen un amplio índice terapéutico, pero es posible que sea necesario ajustar las dosis cuando se administren en combinación con telaprevir.
trazodona	↑ trazodona	El uso concomitante de la trazodona y el telaprevir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la trazodona, lo que puede provocar eventos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si se utiliza trazodona junto con telaprevir, la combinación debe administrarse con precaución y se debe considerar una dosis más baja de trazodona.
ANTIMICÓTICOS		
ketoconazol* itraconazol posaconazol voriconazol	↑ ketoconazol ↑ telaprevir ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ o ↓ voriconazol	El ketoconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de telaprevir. El uso sistémico concomitante de itraconazol o posaconazol con telaprevir puede aumentar la concentración plasmática de telaprevir. Las concentraciones plasmáticas de itraconazol, ketoconazol o posaconazol pueden aumentar en presencia de telaprevir. En los casos que requieran la coadministración, no se recomienda administrar dosis altas de itraconazol ni de ketoconazol (superiores a 200 mg/día). Se aconseja precaución y se recomienda un monitoreo clínico del itraconazol, posaconazol y voriconazol. Se han notificado prolongación del intervalo QT y <i>torsade de pointes</i> al administrar voriconazol y posaconazol. Se ha notificado prolongación del intervalo QT al administrar ketoconazol. A causa de la multiplicidad de enzimas que intervienen en el metabolismo del voriconazol, resulta difícil predecir la interacción con el telaprevir. No debe administrarse voriconazol a pacientes que reciben telaprevir, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo justifique su uso.
FÁRMACOS CONTRA LA GOTA		
colchicina	↑ colchicina	Los pacientes con disfunción renal o hepática no deben recibir colchicina con telaprevir, a causa del riesgo de toxicidad por colchicina. Se recomienda reducir la posología de la colchicina o interrumpir el tratamiento con colchicina en los pacientes con función renal o función hepática normales. <u>Tratamiento de exacerbaciones de la gota; coadministración de colchicina en pacientes tratados con telaprevir:</u> 0,6 mg (1 comprimido) para 1 dosis, seguida de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora más tarde. No debe repetirse hasta que transcurran 3 días. <u>Si se utiliza para la profilaxis de exacerbaciones de la gota; coadministración de colchicina en pacientes tratados con telaprevir:</u> Si el régimen original era de 0,6 mg dos veces por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez por día. Si el régimen original era de 0,6 mg una vez por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez por día por medio. <u>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF); coadministración de colchicina en pacientes tratados</u>

		<u>con telaprevir:</u> Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede administrarse en dosis de 0,3 mg dos veces por día).
ANTIMICOBACTERIANO		
rifabutina	↓ telaprevir ↑ rifabutina	Durante la coadministración, las concentraciones de telaprevir pueden disminuir, mientras que las concentraciones de rifabutina pueden aumentar. Es posible que el telaprevir tenga una eficacia menor a causa de la disminución de las concentraciones. No se recomienda el uso concomitante de rifabutina y telaprevir.
BENZODIAZEPINAS		
alprazolam*	↑ alprazolam	El uso concomitante de alprazolam y telaprevir aumenta la exposición al alprazolam. Se aconseja realizar un monitoreo clínico.
midazolam administrado por vía parenteral*	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam administrado por vía parenteral con telaprevir aumentó la exposición al midazolam. La coadministración debe realizarse en condiciones que aseguren un monitoreo clínico y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la reducción de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. Está contraindicada la coadministración de midazolam oral con telaprevir.
zolpidem (sedante no benzodiazepínico)*	↓ zolpidem	La exposición al zolpidem disminuyó cuando se coadministró con telaprevir. Se recomienda realizar un monitoreo clínico y ajustar gradualmente la dosis de zolpidem para lograr la respuesta clínica deseada.
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO		
amlodipina*	↑ amlodipina	La exposición a la amlodipina aumentó cuando se coadministró con telaprevir. Se debe tener precaución y considerar la reducción de la dosis de amlodipina. Se recomienda realizar un monitoreo clínico.
diltiazem felodipina nicardipina nifedipina nisoldipina verapamilo	↑ bloqueantes de los canales de calcio	Es posible que las concentraciones de otros bloqueantes de los canales de calcio aumenten cuando se coadministran con telaprevir. Se aconseja precaución y se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes.
CORTICOSTEROIDES		
Sistémicos prednisona metilprednisolona	↑ prednisona ↑ metilprednisolona	Los corticosteroides sistémicos como la prednisona y la metilprednisolona son sustratos de la CYP3A. Dado que el telaprevir es un potente inhibidor de la CYP3A, las concentraciones plasmáticas de estos corticosteroides pueden aumentar significativamente. No se recomienda la coadministración de corticosteroides sistémicos y telaprevir [ver <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>].
Sistémicos dexametasona	↓ telaprevir	La dexametasona sistémica induce la CYP3A y, en consecuencia, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de telaprevir. Esto puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de telaprevir. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse con precaución o se deben considerar alternativas.
Inhalatorios/nasales fluticasona budesonida	↑ fluticasona ↑ budesonida	El uso concomitante de fluticasona o budesonida inhalatorias y telaprevir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fluticasona o budesonida, lo que ocasiona una reducción significativa en las concentraciones de cortisol sérico. No se recomienda la coadministración de fluticasona o budesonida y telaprevir a menos que el posible beneficio para el paciente supere el riesgo de los efectos secundarios producidos por los corticosteroides sistémicos.
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ENDOTELINA		
bosentano	↑ bosentano	Las concentraciones de bosentano pueden aumentar cuando se coadministra con telaprevir. Se aconseja precaución y se recomienda realizar un monitoreo clínico.
ANTIVIRALES CONTRA EL VIH; INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) DEL VIH		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↑ atazanavir	La administración concomitante de telaprevir y atazanavir/ritonavir ocasionó una reducción en la exposición al telaprevir en estado estacionario, mientras que la exposición al atazanavir en estado estacionario aumentó.
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↓ darunavir	La administración concomitante de telaprevir y darunavir/ritonavir ocasionó una reducción en las exposiciones al telaprevir y darunavir en estado estacionario. No se recomienda coadministrar darunavir/ritonavir y telaprevir.
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↓ fosamprenavir	La administración concomitante de telaprevir y fosamprenavir/ritonavir ocasionó una reducción en las exposiciones al telaprevir y amprenavir en estado estacionario. No se recomienda coadministrar fosamprenavir/ritonavir y telaprevir.
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↔ lopinavir	La administración concomitante de telaprevir y lopinavir/ritonavir ocasionó una reducción en la exposición al telaprevir en estado estacionario, mientras que la exposición al lopinavir en estado estacionario no se vio afectada. No se recomienda coadministrar lopinavir/ritonavir y telaprevir.
ANTIVIRALES CONTRA EL VIH; INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
efavirenz*	↓ telaprevir ↓ efavirenz	La administración concomitante de telaprevir y efavirenz ocasionó una reducción en las exposiciones al telaprevir y efavirenz en estado estacionario.
tenofovir disoproxil fumarato*	↔ telaprevir ↑ tenofovir	La administración concomitante de telaprevir y tenofovir disoproxil fumarato ocasionó un aumento en la exposición al tenofovir. Se aconseja incrementar el monitoreo clínico y de laboratorio. Debe suspenderse el uso de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes que presenten toxicidades asociadas con el tenofovir.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
atorvastatina* fluvastatina	↑ estatina	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentaron de manera notable cuando se coadministró con telaprevir. Se debe evitar la administración concomitante de telaprevir y atorvastatina. Para la fluvastatina,

pitavastatina pravastatina rosuvastatina		pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina, se aconseja precaución y se recomienda realizar un monitoreo clínico. Consulte <i>Contraindicaciones (4)</i> para conocer los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina) cuyo uso con INCIVEK está contraindicado.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES/ESTRÓGENO		
etinilestradiol* noretindrona	↓ etinilestradiol ↔ noretindrona	La exposición al etinilestradiol disminuyó cuando se coadministró con telaprevir. Durante el tratamiento con telaprevir, deben emplearse 2 métodos anticonceptivos eficaces que no sean hormonales. A fin de detectar signos de deficiencia de estrógeno, se debe realizar un monitoreo clínico de las pacientes que usen estrógenos como terapia de reemplazo hormonal. Consulte también <i>Contraindicaciones (4)</i> , <i>Advertencias y precauciones (5.3)</i> , <i>Uso en poblaciones específicas (8.1)</i> e <i>Información de asesoramiento para el paciente (17.2)</i> .
INMUNOSUPRESORES		
ciclosporina* sirolimús tacrolimús*	↑ ciclosporina ↑ sirolimús ↑ tacrolimús	Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y tacrolimús aumentan de manera notable cuando se coadministran con telaprevir. La concentración plasmática de sirolimús puede aumentar cuando se coadministra con telaprevir, aunque no se ha estudiado esta interacción. Deben preverse reducciones significativas de la dosis y una prolongación del intervalo de administración del inmunosupresor para alcanzar los niveles sanguíneos deseados. Se recomienda realizar un monitoreo riguroso de los niveles sanguíneos de los inmunosupresores, además de evaluaciones de la función renal y los efectos secundarios relacionados con los inmunosupresores cuando se coadministran con telaprevir. El tacrolimús puede prolongar el intervalo QT. No se ha estudiado el uso de telaprevir en pacientes con trasplante de órgano.
AGONISTA BETA INHALATORIO		
salmeterol	↑ salmeterol	Las concentraciones de salmeterol pueden aumentar cuando se coadministra con telaprevir. No se recomienda la administración concurrente de salmeterol y telaprevir. La combinación puede ocasionar un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluso prolongación del intervalo QT, palpaciones y taquicardia sinusal.
SECRETAGOGOS DE INSULINA		
repaglinida	↑ repaglinida	Se aconseja precaución y se recomienda realizar un monitoreo clínico.
ANALGÉSICO NARCÓTICO		
metadona*	↓ R-metadona	Las concentraciones de metadona se redujeron cuando se coadministró con telaprevir. No se requiere un ajuste de la dosis de metadona cuando se inicia la coadministración de telaprevir. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar la dosis de metadona durante el tratamiento de mantenimiento en algunos pacientes.
INHIBIDORES DE LA PDE5		
sildenafil tadalafilo vardenafilo	↑ inhibidores de la PDE5	Las concentraciones de inhibidores de la PDE5 pueden aumentar cuando se coadministran con telaprevir. Para el tratamiento de la disfunción eréctil, pueden administrarse sildenafil en dosis únicas que no excedan los 25 mg en 48 horas, vardenafilo en dosis únicas que no excedan los 2,5 mg en 72 horas o tadalafilo en dosis únicas que no excedan los 10 mg en 72 horas, con un monitoreo más minucioso para detectar eventos adversos asociados con los inhibidores de la PDE5. Se ha notificado prolongación del intervalo QT al administrar vardenafilo. Se aconseja precaución y se recomienda realizar un monitoreo clínico. Está contraindicada la coadministración de sildenafil o tadalafilo y telaprevir en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar [ver <i>Contraindicaciones (4)</i>].
* Se han estudiado estas interacciones. Consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i> , tablas 6 y 7. La dirección de la flecha (↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio) indica la dirección del cambio en la farmacocinética (FC).		

Además de los fármacos incluidos en la tabla 5, se evaluó la interacción entre INCIVEK y los siguientes fármacos en ensayos clínicos, y no se requiere ajustar la dosis de ninguno de estos fármacos [ver *Farmacología clínica (12.3)*]: esomeprazol, raltegravir o buprenorfina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Dado que INCIVEK debe utilizarse en combinación con ribavirina y peginterferón alfa, las contraindicaciones y advertencias correspondientes a esos fármacos también se aplican al tratamiento combinado. Se deben extremar las precauciones para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino.

Tratamiento combinado con INCIVEK/peginterferón alfa/ribavirina

Categoría X para el embarazo: los estudios en animales han demostrado que la ribavirina causa defectos congénitos y/o muerte fetal, mientras que el peginterferón alfa es abortivo [ver *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.3)*]. Consulte la ficha técnica de la ribavirina.

Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina; por lo tanto, la ribavirina está contraindicada en las mujeres embarazadas y en las parejas de sexo masculino de mujeres que están embarazadas [ver *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.3)* y *la ficha técnica de la ribavirina*]. Los interferones tienen efectos abortivos en los animales, y debe suponerse que también tienen potencial abortivo en los seres humanos (ver la ficha técnica del peginterferón alfa).

Se deben extremar las precauciones para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino mientras tomen esta combinación. Las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino no deben recibir ribavirina, a menos que estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces (2 formas confiables) mientras estén en tratamiento con ribavirina y durante 6 meses después del tratamiento. Es posible que los anticonceptivos hormonales sistémicos no sean tan eficaces en las mujeres que reciben INCIVEK. Por lo tanto, las mujeres deben emplear 2 métodos anticonceptivos eficaces alternativos, que incluyen dispositivos intrauterinos y métodos de barrera, durante el tratamiento con INCIVEK y ribavirina concomitante [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Se ha establecido un registro de embarazos expuestos a la ribavirina para monitorear los resultados maternos y fetales de los embarazos en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino expuestas a la ribavirina que se hayan concebido mientras estaban en tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Se recomienda que los médicos y los pacientes notifiquen tales casos llamando al 1-800-593-2214.

INCIVEK (telaprevir) en comprimidos

Categoría B para el embarazo: El tratamiento con telaprevir como monoterapia en ratones y ratas no ocasionó daño fetal. Las dosis más altas evaluadas produjeron exposiciones 1,84 y 0,60 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis clínica recomendada, respectivamente. El

tratamiento con telaprevir como monoterapia tuvo efectos en los parámetros de fertilidad en ratas. El nivel sin efecto adverso observado (*no observed adverse effect level*, NOAEL) para la toxicidad testicular se estableció en exposiciones 0,17 veces mayores que las exposiciones humanas con la dosis clínica recomendada. Se observaron posibles efectos en los espermatozoides (p. ej., disminución del % de espermatozoides móviles y aumento del recuento de espermatozoides inmóviles) en un estudio de fertilidad en ratas con exposiciones 0,30 veces mayores que las exposiciones humanas con la dosis clínica recomendada. Los efectos adicionales en la fertilidad incluyen aumentos menores en el porcentaje de pérdida preimplantatoria, el porcentaje de hembras con embriones inviábiles y el porcentaje de productos inviábiles de la concepción por camada. Estos efectos están probablemente asociados con una toxicidad testicular en los machos, pero no pueden descartarse factores contribuyentes de las hembras. Sin embargo, no hay ensayos adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas.

Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Se deben extremar las precauciones para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino, tanto durante el tratamiento como en los 6 meses posteriores a haber completado todo tratamiento. El tratamiento combinado con INCIVEK no debe reiniciarse en pacientes de sexo femenino a menos que tengan una prueba de embarazo con resultado negativo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento. Deben realizarse pruebas de embarazo una vez por mes mientras se reciba el tratamiento combinado con INCIVEK y durante 6 meses después de haber finalizado todo tratamiento [ver *Contraindicaciones (4) e Información de asesoramiento para el paciente (17.2)*]. Se recomienda realizar pruebas de embarazo en las parejas mujeres no embarazadas antes del tratamiento combinado con INCIVEK, cada mes durante el tratamiento combinado con INCIVEK y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento con ribavirina.

Se puede continuar el uso de anticonceptivos hormonales, pero es posible que no sean un método confiable durante la administración de INCIVEK y hasta 2 semanas luego de interrumpir su uso [ver *Interacciones medicamentosas (7)*]. Durante este tiempo, las pacientes con capacidad de concebir deben utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces que no sean hormonales. Los ejemplos pueden incluir métodos de barrera o DIU [ver también *Advertencias y precauciones (5.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17.2)*]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina.

Dos semanas después de completar el tratamiento con INCIVEK, los anticonceptivos hormonales vuelven a ser adecuados para constituir uno de los 2 métodos anticonceptivos eficaces que se requieren; sin embargo, deben respetarse las recomendaciones especificadas en las fichas técnicas correspondientes a los anticonceptivos. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina.

8.3 Madres en período de lactancia

No se sabe si el telaprevir se excreta en la leche materna. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, los niveles de telaprevir en la leche fueron más altos que los niveles observados en el plasma. Las crías de las ratas con exposición intrauterina al telaprevir no mostraron efectos en el peso corporal en el momento del nacimiento. Sin embargo, cuando se amamantaron de las hembras tratadas con telaprevir, el aumento del peso corporal de las crías fue más bajo que el de las crías que se amamantaron de las hembras de control. Después del destete, el aumento del peso corporal de las crías de rata fue similar en las crías de las hembras tratadas con telaprevir y de las hembras de control. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, debe suspenderse la lactancia antes de iniciar el tratamiento. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad, la eficacia ni el perfil farmacocinético de INCIVEK en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de INCIVEK no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución al administrar INCIVEK a pacientes geriátricos y realizar los monitoreos correspondientes que reflejen la mayor frecuencia en la disminución de la función hepática, además de monitorear las enfermedades concomitantes u otras farmacoterapias [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Disfunción hepática

No se recomienda el uso de INCIVEK en pacientes con disfunción hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C, puntuación superior o igual a 7) porque no se dispone de datos sobre la farmacocinética o la seguridad del uso de INCIVEK en pacientes infectados por el VHC con disfunción hepática moderada o grave y tampoco se han establecido dosis adecuadas [ver *Advertencias y precauciones (5.7) y Farmacología clínica (12.3)*]. No se requiere ajustar la dosis de INCIVEK en los pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A, puntuación 5-6). Consulte también las fichas técnicas del peginterferón alfa y de la ribavirina, ya que deben coadministrarse con INCIVEK.

8.7 Disfunción renal

No se requiere ajustar la dosis de INCIVEK en pacientes infectados por el VHC con disfunción renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado la administración de INCIVEK en pacientes infectados por el VHC con CrCl inferior o igual a 50 ml por min.

Se evaluó la farmacocinética del telaprevir después de la administración de una dosis única de 750 mg a sujetos VHC negativos con disfunción renal grave (CrCl inferior a 30 ml por min). No se ha estudiado la administración de INCIVEK en sujetos con enfermedad renal en estadio terminal o que se realizan hemodiálisis [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Consulte también las fichas técnicas del peginterferón alfa y de la ribavirina, ya que deben coadministrarse con INCIVEK.

8.8 Coinfección

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de INCIVEK en pacientes coinfectados con VHC/VIH o VHC/VHB [ver *Interacciones medicamentosas (7)*].

8.9 Trasplantes de órgano sólido

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de INCIVEK en pacientes con trasplante de órgano sólido [ver *Interacciones medicamentosas (7)*].

10 SOBREDOSIS

La dosis más alta documentada que se haya administrado es de 1875 mg cada 8 horas durante 4 días en sujetos sanos tratados solo con INCIVEK. En ese ensayo, los siguientes eventos adversos comunes se notificaron con mayor frecuencia al administrar el régimen de 1875 mg c/8 h en comparación con el régimen de 750 mg c/8 h: náuseas, cefalea, diarrea, disminución del apetito, disgeusia y vómitos.

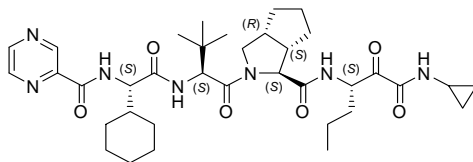
No se dispone de ningún antídoto específico en caso de sobredosis con INCIVEK. El tratamiento de la sobredosis con INCIVEK consiste en medidas de asistencia general, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. En caso de sobredosis, se considera razonable aplicar las medidas de asistencia estándar, como retirar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un monitoreo clínico (incluida la obtención de un electrocardiograma) y administrar tratamiento de apoyo, si se requiere.

No se sabe si el telaprevir es dializable mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

11 DESCRIPCIÓN

INCIVEK (telaprevir) es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC.

El nombre IUPAC para el telaprevir es (1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-*N*-[(3*S*)-1-(ciclopropilamino)-1,2-dioxohexan-3-il]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-1-carboxamida. Su fórmula molecular es C₃₆H₅₃N₇O₆, y su peso molecular es 679,85. El telaprevir tiene la siguiente fórmula estructural:



La sustancia farmacéutica del telaprevir es un polvo de color blanco a blanquecino cuya solubilidad en agua es de 0,0047 mg/ml.

El telaprevir se interconvierte en un *R*-diastereómero, el VRT-127394, que es el principal metabolito en plasma y tiene una potencia aproximadamente 30 veces menor que la del telaprevir.

INCIVEK está disponible en comprimidos de color púrpura, con forma de cápsula, recubiertos con película, para administración oral, que contienen 375 mg de telaprevir. Cada comprimido contiene los ingredientes inactivos dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, D&C rojo n.º 40, fosfato de calcio dibásico (anhidro), FD&C azul n.º 2, acetato succinato de hipromelosa, celulosa microcristalina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El telaprevir es un antiviral de acción directa (AAD) contra el virus de la hepatitis C [ver *Microbiología* (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

Evaluación de ECG

Se evaluó el efecto de 750 y 1875 mg de telaprevir en el intervalo QTc en un ensayo doble ciego, con doble simulación, aleatorizado, controlado con placebo y con principio activo (400 mg de moxifloxacina), cruzado, de cuatro períodos, con análisis exhaustivo del intervalo QT, realizado en 44 sujetos. En el ensayo con capacidad demostrada para detectar pequeños efectos, el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral para el mayor QTc ajustado según el placebo y corregido según el valor basal en función del método de corrección de Fridericia (QTcF) fue inferior a 10 ms, que es el umbral de preocupación según los requisitos regulatorios. La dosis de 1875 mg es adecuada para representar la situación clínica de exposición alta.

12.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas del telaprevir se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Luego de administrar dosis múltiples de telaprevir (750 mg c/8 h) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en sujetos sin tratamiento previo y con hepatitis C crónica de genotipo 1, la C_{máx} media (DE) fue de 3510 (1280) ng/ml, la C_{min} fue de 2030 (930) ng/ml y el ABC_{8h} fue de 22.300 (8650) ng•h/ml.

Absorción y biodisponibilidad

El telaprevir se administra por vía oral; se absorbe más probablemente en el intestino delgado, sin evidencia de absorción en el colon. Las concentraciones plasmáticas máximas tras una dosis única de telaprevir se alcanzaron generalmente al cabo de 4 a 5 horas. Los estudios *in vitro* realizados con células Caco-2 humanas indicaron que el telaprevir es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P). La exposición al telaprevir durante la coadministración de peginterferón alfa y ribavirina es más alta que después de la administración de telaprevir como monoterapia.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

La exposición sistémica (ABC) al telaprevir aumentó un 237% cuando el telaprevir se administró con una comida de contenido estándar de grasa (que contenía 533 kcal y 21 g de grasa) en comparación con la administración de telaprevir en condiciones de ayuno. Además, el tipo de comida afecta significativamente la exposición al telaprevir. En relación con las condiciones en ayunas, cuando el telaprevir se administró con una comida baja en grasa (249 kcal, 3,6 g de grasa) y una comida alta en grasa (928 kcal, 56 g de grasa), la exposición sistémica (ABC) al telaprevir aumentó aproximadamente un 117% y 330%, respectivamente. En los ensayos de fase 3, las dosis de INCIVEK se administraron dentro de los 30 minutos de haber terminado una comida o un refrigerio que contenía aproximadamente 20 gramos de grasa. Por lo tanto, INCIVEK debe tomarse siempre con alimentos (que no sean bajos en grasa).

Distribución

En condiciones *in vitro*, en un intervalo de concentraciones de 0,1 µM (68 ng por ml) a 20 µM (13.600 ng por ml), aproximadamente entre el 59% y el 76% del telaprevir se une a las proteínas plasmáticas. El telaprevir se une principalmente a la glicoproteína ácida alfa 1 y a la albúmina, y la unión es dependiente de la concentración, ya que disminuye al aumentar las concentraciones de telaprevir. Después de la administración oral, se calculó que el volumen de distribución aparente (Vd/F) habitual es de 252 l, con una variabilidad interindividual del 72%.

Metabolismo

El telaprevir se metaboliza en gran medida en el hígado, e involucra procesos de hidrólisis, oxidación y reducción. Se detectaron múltiples metabolitos en las heces, el plasma y la orina. Después de repetir la administración oral, se observó que los metabolitos predominantes del telaprevir son el *R*-diastereómero del telaprevir (30 veces menos activo), el ácido pirazinoico y un metabolito que sufrió una reducción en la unión α-cetoamida del telaprevir (no activo). Los estudios *in vitro* con isoformas recombinantes del citocromo P450 (CYP) humano indicaron que la CYP3A4 es la principal isoforma responsable del metabolismo del telaprevir mediado por el CYP. Los estudios *in vitro* con aldo-cetorreductasas recombinantes indicaron que estas reductasas, y posiblemente otras, también son responsables de la reducción del telaprevir. Existen otras enzimas proteolíticas que también intervienen en la hidrólisis del telaprevir. Es probable que estas vías metabólicas que no están mediadas por el CYP cumplan una función importante después de la administración de dosis múltiples de telaprevir.

Eliminación

Luego de la administración de una dosis oral única de 750 mg de ¹⁴C-telaprevir en sujetos sanos, el 90% de la radiactividad total se recuperó en las heces, la orina y el aire exhalado dentro de las 96 horas posteriores a la dosis. La mediana de la recuperación de la dosis radiactiva administrada fue de aproximadamente el 82% en las heces, el 9% en el aire exhalado y el 1% en la orina. La contribución del ¹⁴C-telaprevir inalterado y el *R*-diastereómero del telaprevir a la radiactividad total recuperada en las heces fue del 31,9% y 18,8%, respectivamente. Después de la administración oral, se calculó que el aclaramiento total aparente (Cl/F) es de 32,4 l por hora, con una variabilidad interindividual del 27,2%. La semivida de eliminación media después de la administración oral de una dosis única de 750 mg de telaprevir varió habitualmente entre alrededor de 4,0 y 4,7 horas. En estado estacionario, la semivida eficaz es de alrededor de 9 a 11 horas.

Poblaciones específicas

Disfunción hepática

La exposición al telaprevir en estado estacionario se redujo un 46% en los sujetos VHC negativos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con los sujetos sanos. No se ha determinado la dosis adecuada de INCIVEK en sujetos infectados por el VHC con disfunción hepática moderada o grave; por lo tanto, no se recomienda el uso de INCIVEK en estas poblaciones.

La exposición al telaprevir en estado estacionario se redujo un 15% en los sujetos VHC negativos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) en comparación con los sujetos sanos. No se requiere modificar la dosis de INCIVEK si se administra a sujetos con disfunción hepática leve. En los sujetos con tratamiento previo que tenían enfermedad hepática compensada y que recibieron INCIVEK en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los sujetos con cirrosis tuvieron parámetros FC similares en comparación con los sujetos sin cirrosis.

Disfunción renal

Después de la administración de una dosis única de 750 mg a sujetos VHC negativos con disfunción renal grave (CrCl inferior a 30 ml por min), las medias de mínimos cuadrados de la C_{máx} y del ABC_{inf} del telaprevir aumentaron un 3% y 21%, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

Sexo

El efecto del sexo de los sujetos en la farmacocinética del telaprevir se evaluó con los datos farmacocinéticos poblacionales obtenidos de los ensayos clínicos del telaprevir. No se considera necesario ajustar la dosis según el sexo.

Raza

El análisis farmacocinético poblacional del telaprevir en sujetos infectados por el VHC indicó que la raza no tiene ningún efecto evidente en la exposición al telaprevir.

Uso geriátrico

El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados por el VHC mostró que, dentro del intervalo etario investigado (19-70 años, con 35 sujetos de 65 años o más), la edad de los sujetos no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición al telaprevir.

Uso pediátrico

No se ha evaluado la farmacocinética de INCIVEK en pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas

Los estudios *in vitro* indicaron que el telaprevir es un sustrato y un potente inhibidor de la CYP3A y la gp-P. Los estudios *in vitro* indicaron que el telaprevir es también un inhibidor de OATP1B1 y OATP2B1. No se observó que el telaprevir inhiba las isozimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 *in vitro*. Los estudios *in vitro* también sugieren que el telaprevir no induce la CYP1A, CYP3A, CYP2B6 o CYP2C.

Asimismo, los estudios *in vitro* sugieren que el telaprevir no es un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP2B1 o MRP2, ni un inhibidor de los transportadores BCRP, MRP2, OCT2 y OAT1. Se llevaron a cabo ensayos clínicos para evaluar el efecto de los fármacos que pueden afectar al telaprevir o que pueden verse afectados por el telaprevir durante su coadministración (tablas 6 y 7).

Fármaco	Dosis y esquema		N	Efecto en la FC del telaprevir ^a	Cociente de las medias de mínimos cuadrados (IC del 90%) de la FC del telaprevir, con o sin fármaco coadministrado		
	Fármaco	Telaprevir			C _{máx}	ABC o C _{prom,ee} ^b	C _{min}
Escitalopram	10 mg q.d. durante 7 días	750 mg c/8 h durante 14 días	13	↔	1,00 (0,95; 1,05)	0,93 (0,89; 0,97)	0,91 (0,86; 0,97)
Esomeprazol	40 mg q.d. durante 6 días	Dosis única de 750 mg	24	↔	0,95 (0,86; 1,06)	0,98 (0,91; 1,05)	NA
Ketoconazol	Ketoconazol Dosis única de 400 mg	Dosis única de 750 mg	17	↑	1,24 (1,10; 1,41)	1,62 (1,45; 1,81)	NA
Anticonceptivo oral	Noretindrona/etinilestradiol 0,5 mg/0,035 mg q.d. durante 21 días	750 mg c/8 h durante 21 días	23	↔	1,00 (0,93; 1,07)	0,99 (0,93; 1,05)	1,00 (0,93; 1,08)
Rifampicina	600 mg q.d. durante 8 días	Dosis única de 750 mg	16	↓	0,14 (0,11; 0,18)	0,08 (0,07; 0,11)	NA
Fármacos anti-VIH							
Atazanavir (ATV)/ ritonavir (rtv)	300 mg de ATV/ 100 mg de rtv q.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	14	↓	0,79 (0,74; 0,84)	0,80 (0,76; 0,85)	0,85 (0,75; 0,98)

Tabla 6 Interacciones medicamentosas: resumen de los parámetros farmacocinéticos correspondientes al telaprevir en presencia de fármacos coadministrados*							
Fármaco	Dosis y esquema		N	Efecto en la FC del telaprevir ^a	Cociente de las medias de mínimos cuadrados (IC del 90%) de la FC del telaprevir, con o sin fármaco coadministrado		
	Fármaco	Telaprevir			C _{máx}	ABC o C _{prom,ee} ^b	C _{mín}
Darunavir (DRV)/ ritonavir (rtv)	600 mg de DRV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	11 (N=14 para la C _{máx})	↓	0,64 (0,61; 0,67)	0,65 (0,61; 0,69)	0,68 (0,63; 0,74)
Efavirenz	600 mg q.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	21	↓	0,91 (0,82; 1,02)	0,74 (0,65; 0,84)	0,53 (0,44; 0,65)
Fosamprenavir (fAPV)/ ritonavir (rtv)	700 mg de fAPV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	18	↓	0,67 (0,63; 0,71)	0,68 (0,63; 0,72)	0,70 (0,64; 0,77)
Lopinavir (LPV)/ ritonavir (rtv)	400 mg de LPV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	12	↓	0,47 (0,41; 0,52)	0,46 (0,41; 0,52)	0,48 (0,40; 0,56)
Raltegravir	400 mg b.i.d. durante 11 días	750 mg c/8 h durante 7 días	20	↔	1,07 (0,98; 1,16)	1,07 (1,00; 1,15)	1,14 (1,04; 1,26)
Ritonavir	Dosis única de 100 mg	Dosis única de 750 mg	14	↑	1,30 (1,15; 1,47)	2,00 (1,72; 2,33)	NA
Ritonavir	100 mg c/12 h durante 14 días	750 mg c/12 h durante 14 días	5	↓	0,85 (0,63; 1,13)	0,76 ^{b,c} (0,60; 0,97)	0,68 (0,57; 0,82)
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	300 mg de TDF q.d. durante 7 días	750 mg c/8 h durante 7 días	16	↔	1,01 (0,96; 1,05)	1,00 (0,94; 1,07)	1,03 (0,93; 1,14)
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y efavirenz (EFV)	600 mg de EFV/ 300 mg de TDF q.d. durante 7 días	1125 mg c/8 h durante 7 días	15	↓	0,86 ^c (0,76; 0,97)	0,82 ^c (0,73; 0,92)	0,75 ^c (0,66; 0,86)
	600 mg de EFV/ 300 mg de TDF q.d. durante 7 días	1500 mg c/12 h durante 7 días	16	↓	0,97 ^c (0,88; 1,06)	0,80 ^{b,c} (0,73; 0,88)	0,52 ^c (0,42; 0,64)

NA = no se aplica/no disponible; N = cantidad de sujetos con datos; q.d. = una vez por día; b.i.d. = dos veces por día; c/8 h = cada 8 horas; c/12 h = cada 12 horas.

^a La dirección de la flecha (↑ = *aumento*, ↓ = *disminución*, ↔ = *sin cambio*) indica la dirección del cambio en la FC.

^b C_{prom,ee} = promedio de concentraciones en estado estacionario (ABC_c/τ).

^c Valor con el fármaco coadministrado y telaprevir/valor solo con 750 mg de telaprevir c/8 h.

* Los datos proporcionados se obtuvieron en condiciones de ayuno, salvo donde se indique de otro modo.

Tabla 7 Interacciones medicamentosas: resumen de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a los fármacos coadministrados en presencia de telaprevir							
Fármaco	Dosis y esquema		N	Efecto en la FC del fármaco ^a	Cociente de las medias de mínimos cuadrados (IC del 90%) de la FC del fármaco, con o sin telaprevir		
	Fármaco	Telaprevir			C _{máx}	ABC	C _{mín}
Alprazolam	Dosis única de 0,5 mg	750 mg c/8 h durante 10 días	17	↑	0,97 (0,92; 1,03)	1,35 (1,23; 1,49)	NA
Amlodipina	Dosis única de 5 mg	750 mg c/8 h durante 7 días	19	↑	1,27 (1,21; 1,33)	2,79 (2,58; 3,01)	NA
Atorvastatina	Dosis única de 20 mg	750 mg c/8 h durante 7 días	19	↑	10,60 (8,74; 12,85)	7,88 (6,84; 9,07)	NA
Buprenorfina	Tratamiento de mantenimiento con buprenorfina (4 a 24 mg/día en combinación con naloxona)	750 mg c/8 h durante 7 días	14	↔	0,80 (0,69; 0,93)	0,96 (0,84; 1,10)	1,06 (0,87; 1,30)
Ciclosporina A (CsA)	Dosis única de 100 mg cuando se administra sola; dosis única de	750 mg c/8 h durante 11 días	9	↑	0,13 (0,11; 0,16)	0,46 (0,39; 0,55)	NA

Tabla 7 Interacciones medicamentosas: resumen de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a los fármacos coadministrados en presencia de telaprevir							
	10 mg cuando se coadministra con telaprevir (D8)				Norm. dosis: 1,32 (1,08; 1,60)	Norm. dosis: 4,64 (3,90; 5,51)	
Digoxina	Dosis única de 0,5 mg	750 mg c/8 h durante 11 días	20	↑	1,50 (1,36; 1,65)	1,85 (1,70; 2,00)	NA
Escitalopram	10 mg q.d. durante 7 días	750 mg c/8 h durante 14 días	13	↓	0,70 (0,65; 0,76)	0,65 (0,60; 0,70)	0,58 (0,52; 0,64)
Etinilestradiol (EE), coadministrado con noretindrona (NE)	0,035 mg de EE q.d./ 0,5 mg de NE q.d. durante 21 días	750 mg c/8 h durante 21 días	24	↓	0,74 (0,68; 0,80)	0,72 (0,69; 0,75)	0,67 (0,63; 0,71)
Ketoconazol	Dosis única de 400 mg	1250 mg c/8 h por 4 dosis	81	↑	1,23 (1,14; 1,33)	1,46 (1,35; 1,58)	NA
	Dosis única de 200 mg	1250 mg c/8 h por 4 dosis	28	↑	1,75 (1,51; 2,03)	2,25 (1,93; 2,61)	NA
R-metadona	Tratamiento de mantenimiento con metadona (40 a 120 mg/día)	750 mg c/8 h durante 7 días	15	↓	0,71 (0,66; 0,76)	0,71 (0,66; 0,76)	0,69 (0,64; 0,75)
S-metadona	Tratamiento de mantenimiento con metadona (40 a 120 mg/día)	750 mg c/8 h durante 7 días	15	↓	0,65 (0,60; 0,71)	0,64 (0,58; 0,70)	0,60 (0,54; 0,67)
Midazolam (i.v.)	Dosis única i.v. de 0,5 mg	750 mg c/8 h durante 9 días	22	↑	1,02 (0,8; 1,31)	3,40 (3,04; 3,79)	NA
Midazolam (oral)	Dosis única oral de 2 mg	750 mg c/8 h durante 11 días	21	↑	2,86 (2,52; 3,25)	8,96 (7,75; 10,35)	NA
Noretindrona (NE), coadministrada con EE	0,035 mg de EE q.d./ 0,5 mg de NE q.d. durante 21 días	750 mg c/8 h durante 21 días	24	↔	0,85 (0,81; 0,89)	0,89 (0,86; 0,93)	0,94 (0,87; 1,0)
Tacrolimús	Dosis única de 2 mg cuando se administra solo; dosis única de 0,5 mg cuando se coadministra con telaprevir (D8)	750 mg c/8 h durante 13 días	9	↑	2,34 (1,68; 3,25) Norm. dosis: 9,35 (6,73; 13,0)	17,6 (13,2; 23,3) Norm. dosis: 70,3 (52,9; 93,4)	NA
Zolpidem	Dosis única de 5 mg	750 mg c/8 h durante 10 días	19	↓	0,58 (0,52; 0,66)	0,53 (0,45; 0,64)	NA
Fármacos anti-VIH							
Atazanavir (ATV), reforzado con ritonavir (rtv)	300 mg de ATV/ 100 mg de rtv q.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	7	↑	0,85 (0,73; 0,98)	1,17 (0,97; 1,43)	1,85 (1,40; 2,44)
Darunavir (DRV), reforzado con ritonavir (rtv)	600 mg de DRV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	11 (N=14 para la C _{máx})	↓	0,60 (0,56; 0,64)	0,60 (0,57; 0,63)	0,58 (0,52; 0,64)
	600 mg de DRV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 24 días	1125 mg c/12 h durante 4 días	15	↓	0,53 (0,47; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	0,42 (0,35; 0,51)
Efavirenz	600 mg q.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	21	↔	0,84 (0,76; 0,93)	0,93 (0,87; 0,98)	0,98 (0,94; 1,02)
Efavirenz (EFV), coadministrado con tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	600 mg de EFV/ 300 mg de TDF q.d. durante 7 días	1125 mg c/8 h durante 7 días	15	↓	0,76 (0,68; 0,85)	0,82 (0,74; 0,90)	0,90 (0,81; 1,01)
	600 mg de EFV/ 300 mg de TDF q.d. durante 7 días	1500 mg c/12 h durante 7 días	16	↓	0,80 (0,74; 0,86)	0,85 (0,79; 0,91)	0,89 (0,82; 0,96)

Fosamprenavir (fAPV), reforzado con ritonavir (rtv)	700 mg de fAPV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	18	↓	0,65 (0,59; 0,70)	0,53 (0,49; 0,58)	0,44 (0,40; 0,50)
	700 mg de fAPV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 24 días	1125 mg c/12 h durante 4 días	17 (N=18 para la C _{min})	↓	0,60 (0,55; 0,67)	0,51 (0,47; 0,55)	0,42 (0,37; 0,47)
Lopinavir (LPV), reforzado con ritonavir (rtv)	400 mg de LPV/ 100 mg de rtv b.i.d. durante 20 días	750 mg c/8 h durante 10 días	12	↔	0,96 (0,87; 1,05)	1,06 (0,96; 1,17)	1,14 (0,96; 1,36)
Raltegravir	400 mg b.i.d. durante 11 días	750 mg c/8 h durante 7 días	20	↑	1,26 (0,97; 1,62)	1,31 (1,03; 1,67)	1,78 (1,26; 2,53)
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg q.d. durante 7 días	750 mg c/8 h durante 7 días	16	↑	1,30 (1,16; 1,45)	1,30 (1,22; 1,39)	1,41 (1,29; 1,54)
Tenofovir, en coadministración de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y efavirenz (EFV)	600 mg de EFV/ 300 mg de TDF q.d. durante 7 días	1125 mg c/8 h durante 7 días	15	↑	1,22 (1,12; 1,33)	1,10 (1,03; 1,18)	1,17 (1,06; 1,28)
	600 mg de EFV/ 300 mg de TDF q.d. durante 7 días	1500 mg c/12 h durante 7 días	16	↑	1,24 (1,13; 1,37)	1,10 (1,03; 1,17)	1,06 (0,98; 1,15)

^a La dirección de la flecha (↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio) indica la dirección del cambio en la FC.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

El telaprevir es un inhibidor de la serina-proteasa NS3/4A del VHC, que es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC para producir las formas maduras de las proteínas NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, y que además es fundamental para la replicación viral. En un análisis bioquímico, el telaprevir inhibió la actividad proteolítica del dominio de la proteasa NS3 del VHC recombinante, con un valor de CI₅₀ de 10 nM.

Actividad antiviral en cultivo celular

En un análisis de replicones del subtipo 1b del VHC, el valor de CE₅₀ del telaprevir contra el VHC de tipo silvestre fue de 354 nM al analizar un cultivo celular de 2 días y, en un análisis del virus infeccioso de subtipo 1a, el valor de CE₅₀ fue de 280 nM al analizar un cultivo celular de 5 días. En los análisis bioquímicos enzimáticos, la mediana de los valores de CI₅₀ del telaprevir contra el genotipo 2, 3a y 4a fue de 16 nM (intervalo: 6-32 nM; n=5), 40 nM (intervalo: 39-88 nM; n=5) y 130 nM (n=1), respectivamente, en comparación con una mediana del valor de CI₅₀ de 20 nM para el genotipo 1a (intervalo: 16-23; n=2) y de 20 nM para el genotipo 1b (intervalo: 13-33; n=4). La presencia de un 40% de suero humano redujo aproximadamente 10 veces la actividad anti-VHC del telaprevir. La evaluación del telaprevir en combinación con interferón alfa o ribavirina no mostró evidencia de antagonismo en la reducción de los niveles de ARN del VHC en las células con replicones del VHC.

Resistencia

En cultivo celular

Se han seleccionado replicones del genotipo 1b del VHC con susceptibilidad reducida al telaprevir en cultivo celular, y se caracterizó su resistencia genotípica y fenotípica al telaprevir. Asimismo, la resistencia al telaprevir se evaluó tanto en análisis bioquímicos como en análisis de replicones del genotipo 1b del VHC, empleando mutantes dirigidos al sitio y NS3/4A recombinante de los aislados obtenidos en los ensayos clínicos de fase 2 del telaprevir. Las variantes V36A/M, T54A/S, R155K/T, A156S, R155T+D168N y V36A+T54A redujeron de 3 a 25 veces la susceptibilidad al telaprevir; las variantes A156V/T y las variantes dobles V36M/A+R155K/T y T54S/A+A156S/T redujeron más de 62 veces la susceptibilidad al telaprevir. No se observaron sustituciones de aminoácidos en los sitios de escisión proteolítica.

En ensayos clínicos

En un análisis combinado de los sujetos que no lograron una RVS (fracaso virológico o recidiva durante el tratamiento) en los ensayos clínicos de fase 3 controlados, se determinó que las sustituciones de aminoácidos de NS3 V36M/A/L, T54A/S, R155K/T y A156S/T emergen con frecuencia mientras se recibe tratamiento con INCIVEK (tabla 8). Se ha demostrado que casi la mitad de estas sustituciones reducen la actividad anti-VHC del telaprevir en los análisis de cultivos celulares o bioquímicos. No se observó evidencia clara de sustituciones emergentes del tratamiento en el dominio de la helicasa NS3 ni en las regiones codificantes de NS4A del genoma del VHC entre los sujetos tratados con INCIVEK que no lograron una RVS.

En la mayoría de los aislados obtenidos de sujetos que no lograron una RVS, se produjeron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento con telaprevir (tabla 8): en casi el 100% de los sujetos que tuvieron un fracaso terapéutico durante las 12 semanas de tratamiento con telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (T/PR), y en la mayoría de los sujetos cuyo tratamiento con PR fracasó después de la semana 12 o que tuvieron una recidiva.

Se observaron patrones de sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento con INCIVEK que estaban asociados al subtipo de genotipo 1 del VHC. Los sujetos con genotipo 1a del VHC tenían predominantemente las variantes V36M y R155K, o una combinación de ellas, mientras que los sujetos con genotipo 1b del VHC tenían predominantemente las variantes V36A, T54A/S y A156S/T (tabla 8). Entre los sujetos tratados con telaprevir, el fracaso virológico durante el tratamiento se produjo con mayor frecuencia en los sujetos con el genotipo 1a que en los que tenían el genotipo 1b, y también fue más frecuente en los sujetos con respuesta nula previa [ver Estudios clínicos (14)].

Tabla 8: Sustituciones emergentes del tratamiento en ensayos de fase 3 combinados: Sujetos que no lograron una RVS24 en los grupos de tratamiento combinado con INCIVEK

Sustituciones emergentes ¹ en NS3	Porcentaje de sujetos sin RVS (n) N=525	Porcentaje de sujetos sin RVS con subtipo 1a (n) N=356	Porcentaje de sujetos sin RVS con subtipo 1b (n) N=169
Cualquier sustitución en V36, T54, R155, A156 o D168	62% (323)	69% (247)	45% (76)
R155K/T	38% (201)	56% (200)	0,6% (1)
V36M	33% (178)	49% (173)	3% (5)
V36M + R155K ²	27% (142)	40% (142)	0% (0)
T54A/S	13% (68)	9% (31)	22% (37)
V36A/L	12% (65)	10% (37)	17% (28)
A156S/T	9% (48)	8% (28)	12% (20)
V36G/I, I132V, R155G/M, A156V/F/N o D168N	Menos del 2%	Menos del 2%	Menos del 2%

¹ Solas o en combinación con otras sustituciones (incluidas las apariciones mixtas).

² Los sujetos con esta combinación también están incluidos en las dos filas de V36M y R155K anteriores.

Persistencia de sustituciones asociadas con la resistencia

Se ha observado la persistencia de las sustituciones de aminoácidos de NS3 resistentes al telaprevir luego del fracaso terapéutico. De los 255 sujetos con y sin tratamiento previo de los ensayos 108, 111 y C216 combinados cuyas variantes resistentes al telaprevir habían surgido durante el tratamiento, 103 (40%) tenían un nivel detectable de variantes resistentes según la secuenciación poblacional al final del ensayo (intervalo del seguimiento: 2-70 semanas, mediana: 45 semanas), y los resultados de pérdida de variantes fueron similares entre los 3 ensayos. En los ensayos combinados, el 46% de las sustituciones resistentes al telaprevir en el subtipo 1a y el 16% de las sustituciones en el subtipo 1b aún se detectaban al final del ensayo: se detectó un 29% de la variante V36, un 16% de T54, un 38% de R155, un 14% de A156 y un 44% de V36M+R155K al final del ensayo.

En un ensayo de seguimiento de 3 años de duración realizado en 56 sujetos sin tratamiento previo y con fracasos terapéuticos anteriores que no lograron una RVS al recibir un régimen con telaprevir en un ensayo de fase 2 y que presentaban variantes resistentes al telaprevir después del fracaso terapéutico, se detectaron variantes según la secuenciación poblacional en el 11% (6/56) de los sujetos (mediana del seguimiento: 25 meses). Surgieron variantes resistentes al telaprevir V36L/M, T54S y R155K en niveles detectables (presentes en cantidades que superaban el 25% de la población virológica) en algunos sujetos a los 24 meses. Al cabo de 36 meses, las variantes V36M, T54A/S y A156N/S/T habían disminuido por debajo del nivel de detección según la secuenciación poblacional en todos los sujetos. Al cabo de 36 meses, el 3% de los aislados de los sujetos que presentaban la variante R155K tenían aún un nivel detectable de variantes R155K según la secuenciación poblacional.

La ausencia de detección de una sustitución según un análisis poblacional no indica necesariamente que la sustitución ha disminuido hasta el nivel previo al tratamiento. Se desconoce el impacto clínico a largo plazo de la aparición o la persistencia de niveles detectables de sustituciones asociadas con la resistencia al INCIVEK. No hay datos disponibles acerca de la eficacia de INCIVEK entre los pacientes que estuvieron expuestos previamente al INCIVEK o que tuvieron un fracaso terapéutico anterior con un régimen que incluía INCIVEK.

Efecto de las sustituciones/polimorfismos basales del VHC en la respuesta al tratamiento

Se llevó a cabo un análisis combinado para explorar la asociación entre la detección (análisis poblacional) de sustituciones de aminoácidos/polimorfismos de NS3/4A basales y el resultado del tratamiento en los ensayos 108, 111 y C216. Los polimorfismos basales en la posición Q80 de NS3 (Q80K, Q80L, Q80R), que se observan con frecuencia en los sujetos infectados por el genotipo 1a del VHC y sobre los cuales se ha notificado que reducen la actividad de algunos inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC, no estuvieron asociados con una reducción en la eficacia de INCIVEK.

Las sustituciones asociadas con la resistencia al telaprevir (sustituciones en las posiciones V36, T54, R155 o D168) estaban presentes en la situación basal del 5% (117/2217) de las muestras disponibles de los sujetos en los ensayos clínicos combinados. Dada la cantidad reducida de sujetos con sustituciones basales de resistencia al telaprevir, no es posible establecer conclusiones sobre su efecto en los resultados de las respuestas cuando estas sustituciones están presentes en la situación basal.

Resistencia cruzada

Se ha demostrado que las sustituciones de aminoácidos de NS3 emergentes del tratamiento detectadas en sujetos tratados con INCIVEK que no lograron una RVS en los ensayos clínicos (sustituciones en las posiciones V36, T54, R155, A156 o D168) reducen la actividad anti-VHC del boceprevir y de otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC. No se ha estudiado el impacto de haber tenido anteriormente una exposición al INCIVEK o un fracaso terapéutico en la eficacia del boceprevir o de otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC. No se ha establecido la eficacia de INCIVEK en pacientes con antecedentes de exposición a inhibidores de la proteasa NS3/4A.

No se prevé que se produzca resistencia cruzada entre INCIVEK y los interferones, ni entre INCIVEK y la ribavirina. Los replicones del VHC que expresan las sustituciones asociadas con la resistencia al telaprevir permanecieron completamente sensibles al interferón alfa y a la ribavirina, así como a otros antivirales de acción directa con mecanismos de acción diferentes, como los inhibidores de la polimerasa NS5B.

12.5 Farmacogenómica

Existe una variante genética cercana al gen codificante del interferón lambda 3 (*IL28B* rs12979860, un cambio de C a T) que constituye un importante factor de predicción de la respuesta al peginterferón alfa y a la ribavirina (PR). Se genotipificó el rs12979860 en 454 de 1088 sujetos del ensayo 108 (sin tratamiento previo) y en 527 de 662 sujetos del ensayo C216 (con tratamiento previo) [ver *Estudios clínicos (14.2 y 14.3) para consultar las descripciones de los ensayos*]. Las tasas de RVS tendieron a ser más bajas en los sujetos con los genotipos CT y TT en comparación con los sujetos con el genotipo CC, particularmente entre los sujetos sin tratamiento previo que recibieron PR48 (tabla 9). Tanto en los casos sin tratamiento previo como en los de fracasos terapéuticos previos, los sujetos de todos los genotipos IL28B presentaron tasas más altas de RVS con los regímenes que incluían INCIVEK. Los resultados de este análisis retrospectivo de subgrupos deben analizarse con precaución debido a su tamaño muestral reducido y a las posibles diferencias en las características demográficas o clínicas de la población de los subensayos con respecto a la población general de los ensayos.

Tabla 9: Tasas de RVS según el genotipo de rs12979860

Ensayo	Genotipo de rs12979860	RVS, n/N (%)	
		T12/PR	Pbo/PR48
108 (sin tratamiento previo)	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 (con tratamiento previo)	C/C	60/76 (79%)	5/17 (29%)
	C/T	160/266 (60%)	9/58 (16%)
	T/T	49/80 (61%)	4/30 (13%)

^a Regímenes T12/PR con preinclusión y de comienzo inmediato combinados.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Tratamiento combinado con INCIVEK/peginterferón alfa/ribavirina

Se demostró la genotoxicidad de la ribavirina en varios análisis *in vitro* e *in vivo*. La ribavirina no fue oncogénica en un estudio de 6 meses en ratones p53+/- transgénicos ni en un estudio de 2 años sobre carcinogenicidad en ratas. Consulte la ficha técnica de la ribavirina.

INCIVEK (telaprevir) en comprimidos

No se observó evidencia de genotoxicidad según un análisis de mutagenicidad bacteriana, un análisis *in vitro* de anomalías cromosómicas en mamíferos o un estudio de micronúcleos *in vivo* en ratones. No se ha evaluado el potencial carcinogénico del telaprevir.

Trastornos de la fertilidad

Tratamiento combinado con INCIVEK/peginterferón alfa/ribavirina

Los estudios en animales han demostrado que la ribavirina induce una toxicidad reversible en los machos, mientras que el peginterferón alfa puede deteriorar la fertilidad en las hembras. Consulte las fichas técnicas de la ribavirina y del peginterferón alfa.

INCIVEK (telaprevir) en comprimidos

El tratamiento con telaprevir como monoterapia tuvo efectos en los parámetros de fertilidad en ratas. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) para la toxicidad testicular degenerativa se estableció en exposiciones 0,17 veces mayores que las exposiciones humanas con la dosis clínica recomendada. Se observaron posibles efectos en los espermatozoides (p. ej., disminución del % de espermatozoides móviles y aumento del recuento de espermatozoides inmóviles) en un estudio de fertilidad en ratas con exposiciones 0,30 veces mayores que las exposiciones humanas con la dosis clínica recomendada. Los efectos adicionales en la fertilidad incluyen aumentos menores en el porcentaje de pérdida preimplantatoria, el porcentaje de hembras con embriones inviábiles y el porcentaje de productos inviábiles de la concepción por camada. Estos efectos están probablemente asociados con una toxicidad testicular en las ratas machos, pero no pueden descartarse factores contribuyentes de las hembras. No se observó toxicidad testicular degenerativa en estudios sobre toxicidad crónica en perros. Asimismo, los cambios medios en los biomarcadores hormonales propuestos para la toxicidad testicular entre los que recibieron telaprevir fueron similares a los del placebo.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de ensayos clínicos en adultos

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de INCIVEK en sujetos con hepatitis C crónica de genotipo 1 en 3 ensayos clínicos adecuados y bien controlados: 2 en sujetos sin tratamiento previo y uno en sujetos con tratamiento previo (sujetos recidivantes, con respuesta parcial y con respuesta nula). Los sujetos que participaron en estos ensayos tenían enfermedad hepática compensada, un nivel detectable de ARN del VHC e histopatología hepática que concordaba con la hepatitis C crónica. En los 3 ensayos, se administró INCIVEK en dosis de 750 mg cada 8 horas; la dosis de peginterferón alfa 2a (Peg-IFN-alfa-2a) fue de 180 microgramos por semana, y la dosis de ribavirina (RBV) fue de 1000 mg por día (sujetos con peso inferior a 75 kg) o 1200 mg por día (sujetos con peso superior o igual a 75 kg). Durante los ensayos clínicos, los valores de ARN del VHC plasmático se midieron a través de la prueba de VHC con COBAS[®] TaqMan[®] (versión 2.0), para uso con el sistema de alta pureza. El análisis tenía un límite inferior de cuantificación de 25 UI por ml. La RVS se definió como un nivel de ARN del VHC inferior a 25 UI por ml en la última observación dentro de la ventana de la visita para RVS (es decir, las semanas 32-78 para los pacientes asignados a 24 semanas de tratamiento y las semanas 56-78 para los pacientes asignados a 48 semanas de tratamiento).

14.2 Adultos sin tratamiento previo

Ensayo 108 (ADVANCE)

El ensayo 108 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, realizado en sujetos sin tratamiento previo (no habían recibido anteriormente ningún tratamiento para el VHC, ni siquiera monoterapia con interferón o peginterferón). Se administró INCIVEK durante las primeras 8 semanas de tratamiento (régimen T8/PR) o las primeras 12 semanas de tratamiento (régimen T12/PR), en combinación con Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 24 o 48 semanas. Los sujetos que tenían un nivel indetectable de ARN del VHC (objetivo no detectado) en las semanas 4 y 12 (respuesta virológica rápida extendida [RVRe]) recibieron 24 semanas de tratamiento con Peg-IFN-alfa-2a/RBV, y los sujetos que no tenían un nivel indetectable de ARN del VHC en las semanas 4 y 12 (sin RVRe) recibieron 48 semanas de tratamiento con Peg-IFN-alfa-2a/RBV. El régimen de control (Pbo/PR48) tuvo una duración fija del tratamiento, con la administración de un placebo correspondiente al telaprevir durante las primeras 12 semanas y Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 48 semanas.

Los 1088 sujetos inscritos tenían una mediana de edad de 49 años (intervalo: 18 a 69); el 59% de los sujetos era de sexo masculino; el 23% tenía un índice de masa corporal superior o igual a 30 kg/m²; el 9% era de raza negra; el 11% era de origen hispano o latino; el 77% tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 800.000 UI por ml; el 15% tenía fibrosis en puente; el 6% tenía cirrosis; el 59% presentaba el genotipo 1a del VHC; y el 40% presentaba el genotipo 1b del VHC.

La tabla 10 muestra las tasas de respuesta correspondientes a los grupos de T12/PR y Pbo/PR48.

Tabla 10: Tasas de respuesta: ensayo 108

	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
Resultado del tratamiento		
RVS general	79% (285/363)	46% (166/361)
RVRe	58% (212/363)	8% (29/361)
RVS en sujetos con RVRe	92% (195/212)	93% (27/29)
Sin RVRe	42% (151/363)	92% (332/361)
RVS en sujetos sin RVRe	60% (90/151)	42% (139/332)
Resultado en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento ^a	7% (26/363)	29% (105/361)
Recidiva ^b	4% (11/298)	24% (53/220)
Otros ^c	11% (41/363)	10% (37/361)

^a El fracaso virológico durante el tratamiento se definió como el cumplimiento de una de las normas de interrupción definidas por el protocolo y/o la presencia de un nivel detectable de ARN del VHC al final del tratamiento con un incremento de la viremia.

^b La recidiva se definió como el nivel inferior a 25 UI/ml en la última observación dentro de la ventana de la visita planificada para el fin del tratamiento, seguido de un nivel detectable de ARN del VHC durante el seguimiento.

^c “Otros” incluye a los sujetos con nivel detectable de ARN del VHC en el momento de su última dosis del fármaco en el ensayo, pero que no tenían un incremento de la viremia, y a los sujetos con falta de evaluación de la RVS.

En el grupo de T8/PR, la tasa general de RVS fue del 72%. La tasa de RVRe fue del 57%, y la tasa de RVS para los sujetos con RVRe fue del 86%. La tasa de RVS para los sujetos sin RVRe fue del 52%. Una mayor cantidad de sujetos en el grupo de T8/PR tuvieron un fracaso virológico después de la semana 12 mientras recibían solo peginterferón alfa y ribavirina: 7% en comparación con el 4% en el grupo de T12/PR.

Las tasas de RVS correspondientes al grupo de T12/PR fueron más altas (diferencia absoluta de al menos el 22%) que las del grupo de Pbo/PR48 entre los subgrupos según el sexo, la edad, la raza, el origen étnico, el índice de masa corporal, el subtipo de genotipo del VHC, el nivel basal de ARN del VHC (inferior a 800.000; superior o igual a 800.000 UI por ml) y la extensión de la fibrosis hepática. Sin embargo, las cantidades de sujetos inscritos en algunos subgrupos clave eran reducidas. En el grupo de T12/PR:

- Veintiún sujetos tenían cirrosis en la situación basal, y la RVS general en estos sujetos fue del 71% (15/21). Entre los sujetos con cirrosis, el 43% (9/21) fue asignado a 24 semanas de tratamiento, de los cuales el 78% (7/9) logró una RVS.
- Veintiséis sujetos eran de raza negra/afroamericana. La RVS general entre los sujetos de raza negra/afroamericana fue del 62% (16/26). Entre estos sujetos, el 35% (9/26) fue asignado a 24 semanas de tratamiento, de los cuales el 89% (8/9) logró una RVS.

Ensayo 111 (ILLUMINATE)

El ensayo 111 fue un ensayo aleatorizado, abierto, realizado en sujetos sin tratamiento previo. El ensayo fue diseñado para comparar las tasas de RVS en los sujetos con RVRe que recibieron tratamiento con INCIVEK durante 12 semanas, en combinación con Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 24 semanas (régimen T12/PR24) o 48 semanas (régimen T12/PR48).

Los 540 sujetos inscritos tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 70); el 60% era de sexo masculino; el 32% tenía un índice de masa corporal superior o igual a 30 kg/m²; el 14% era de raza negra; el 10% era de origen hispano o latino; el 82% tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 800.000 UI por ml; el 16% tenía fibrosis en puente; el 11% tenía cirrosis; el 72% presentaba el genotipo 1a del VHC; y el 27% presentaba el genotipo 1b del VHC.

La tasa de RVS para todos los sujetos inscritos en el ensayo fue del 74%. En total, 352 (65%) sujetos lograron una RVRe, de los cuales 322 (60%) fueron aleatorizados a 24 semanas (T12/PR24, n=162) o 48 semanas (T12/PR48, n=160) de tratamiento. Las tasas de RVS fueron similares, con valores del 92% (T12/PR24) y 90% (T12/PR48), respectivamente. Nuevamente, las cantidades de sujetos inscritos en algunos subgrupos clave eran reducidas:

- Sesenta y uno (11%) de los sujetos tenían cirrosis en la situación basal. Entre los sujetos con cirrosis, 30 (49%) lograron una RVRe: 18 fueron aleatorizados a T12/PR24 y 12 fueron aleatorizados a T12/PR48. Las tasas de RVS fueron del 61% (11/18) para el grupo de T12/PR24 y del 92% (11/12) para el grupo de T12/PR48.
- Los sujetos de raza negra/afroamericana comprendían el 14% (73/540) de los sujetos del ensayo. Treinta y cuatro (47%) de los sujetos de raza negra/afroamericana lograron una RVRe y fueron aleatorizados a T12/PR24 o T12/PR48. Entre los sujetos aleatorizados, las respectivas tasas de RVS fueron del 88% (15/17) y 88% (15/17), en comparación con el 92% (244/266) para los caucásicos.

14.3 Adultos con tratamiento previo

Ensayo C216 (REALIZE)

El ensayo C216 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en sujetos que no lograron una RVS con el tratamiento previo de Peg-IFN-alfa-2a/RBV o Peg-IFN-alfa-2b/RBV. En el ensayo se inscribieron sujetos recidivantes a tratamientos previos (sujetos con un nivel indetectable de ARN del VHC al final del tratamiento con un régimen basado en peginterferón, pero que presentaron un nivel detectable de ARN del VHC dentro de las 24 semanas de seguimiento del tratamiento) y sujetos que no respondieron a tratamientos previos (sujetos que no tenían niveles indetectables de ARN del VHC durante o al final de un ciclo anterior de al menos 12 semanas de tratamiento). La población de sujetos que no respondieron a tratamientos previos incluyó 2 subgrupos: sujetos con respuesta parcial previa (reducción superior o igual a 2-log₁₀ en el ARN del VHC en la semana 12, pero que no alcanzaron un nivel indetectable de ARN del VHC al final del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina) y sujetos con respuesta nula previa (reducción inferior a 2-log₁₀ en el ARN del VHC en la semana 12 del tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina).

Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 a uno de 2 grupos de tratamiento combinado con INCIVEK (con y sin período de preinclusión con Peg-IFN-alfa-2a/RBV) o a un grupo de control. El grupo de T12/PR48 recibió INCIVEK y Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 12 semanas (sin período de preinclusión), seguido de placebo y Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 4 semanas, seguido de Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 32 semanas. El grupo de T12(DS)/PR48 tuvo un período de preinclusión (comienzo tardío de la administración de INCIVEK) con placebo y Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 4 semanas, seguido de INCIVEK y Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 12 semanas, seguido de Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 32 semanas. El grupo de Pbo/PR48 recibió placebo y Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 16 semanas, seguido de Peg-IFN-alfa-2a/RBV durante 32 semanas.

Los 662 sujetos inscritos tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 21 a 70); el 70% de los sujetos era de sexo masculino; el 26% tenía un índice de masa corporal superior o igual a 30 kg/m²; el 5% era de raza negra; el 11% era de origen hispano o latino; el 89% tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 800.000 UI por ml; el 22% tenía fibrosis en puente; el 26% tenía cirrosis; el 54% presentaba el genotipo 1a del VHC; y el 46% presentaba el genotipo 1b del VHC. Los sujetos con respuesta nula y parcial tenían niveles basales de ARN del VHC más altos y enfermedad hepática (cirrosis) más avanzada que los sujetos recidivantes; las demás características entre estas poblaciones eran similares.

Los regímenes con preinclusión y de comienzo inmediato arrojaron tasas similares de RVS y de ausencia de RVS, por lo que se combinaron los datos de estos 2 grupos (tabla 11).

Tabla 11: Tasas de respuesta: ensayo C216

Resultado del tratamiento	Totalidad de T12/PR48 ^a % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
Tasa de RVS		
Sujetos recidivantes a tratamientos previos	86% (246/286)	22% (15/68)
Sujetos con respuesta parcial previa	59% (57/97)	15% (4/27)
Sujetos con respuesta nula previa	32% (47/147)	5% (2/37)
Resultados del tratamiento en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento^b		
Sujetos recidivantes a tratamientos previos	1% (3/286)	26% (18/68)
Sujetos con respuesta parcial previa	18% (17/97)	70% (19/27)
Sujetos con respuesta nula previa	52% (76/147)	84% (31/37)
Recidiva^c		
Sujetos recidivantes a tratamientos previos	3% (8/254)	63% (27/43)
Sujetos con respuesta parcial previa	20% (14/71)	0% (0/4)
Sujetos con respuesta nula previa	24% (15/62)	50% (2/4)

^a Regímenes T12/PR con preinclusión y de comienzo inmediato combinados.

^b El fracaso virológico durante el tratamiento incluye a los sujetos que cumplieron una de las normas de interrupción por viremia definidas por el protocolo o que tenían un nivel detectable de ARN del VHC en el momento de su última dosis de INCIVEK y a los sujetos con un incremento de la viremia al recibir peginterferón alfa/ribavirina.

^c Las tasas de recidiva se calcularon con un denominador de sujetos con nivel indetectable de ARN del VHC (objetivo no detectado) al final del tratamiento.

Entre los sujetos recidivantes a tratamientos previos, el 76% (218/286) alcanzó una RVRe, de los cuales el 95% (208/218) alcanzó una RVS. En un ensayo clínico de determinación de la dosis realizado con anterioridad, el 78% (52/67) de los sujetos recidivantes a tratamientos previos alcanzó una RVRe y recibió tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina durante 24 semanas (T12/PR24), de los cuales el 94% (49/52) alcanzó una RVS.

Para todas las poblaciones del ensayo (sujetos recidivantes, con respuesta parcial y con respuesta nula a tratamientos previos), las tasas de RVS correspondientes al grupo de T12/PR fueron más altas que las del grupo de Pbo/PR48 entre los subgrupos según el sexo, la edad, el origen étnico, el índice de masa corporal, el subtipo de genotipo del VHC, el nivel basal de ARN del VHC y la extensión de la fibrosis hepática.

El 26% (139/530) de los sujetos tratados con INCIVEK tenía cirrosis en la situación basal. Las tasas de RVS en los sujetos cirróticos que recibieron el tratamiento combinado con INCIVEK en comparación con los que recibieron Pbo/PR48 fueron del 84% (48/57) en comparación con el 7% (1/15) para los sujetos recidivantes a tratamientos previos, del 34% (11/32) en comparación con el 20% (1/5) para los sujetos con respuesta parcial previa, y del 14% (7/50) en comparación con el 10% (1/10) para los sujetos con respuesta nula previa.

El 4% (19/530) de los sujetos con tratamiento previo que recibieron la combinación con INCIVEK era de raza negra/afroamericana; la tasa de RVS para estos sujetos fue del 63% (12/19) en comparación con el 66% (328/498) para los caucásicos.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

INCIVEKTM (telaprevir) se presenta en comprimidos de color púrpura, recubiertos con película, con forma de cápsula, que contienen 375 mg de telaprevir. Cada comprimido presenta grabado en bajorrelieve los caracteres “V 375” sobre un lado y se envasa de la siguiente manera:

Un envase para 28 días contiene 4 cajas semanales con 7 blísteres por caja (6 comprimidos por blíster) **NDC 51167-100-01**

Se almacena a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 y 30 °C (59-86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada, USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Ver “Prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento)”.

17.1 Erupciones/reacciones cutáneas graves

Se debe informar a los pacientes que el tratamiento combinado con INCIVEK puede causar erupción cutánea. La erupción cutánea puede ser grave, presentarse junto con fiebre y degradación de la piel, requerir tratamiento de urgencia en un hospital y hasta ocasionar la muerte [ver también *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*]. Los pacientes deben informar de inmediato a sus médicos acerca de cualquier cambio o picazón en la piel. Los pacientes no deben interrumpir el uso de INCIVEK a causa de una erupción cutánea, a menos que así lo indique su médico.

17.2 Embarazo

La ribavirina no debe utilizarse en mujeres que están embarazadas ni en hombres cuyas parejas estén embarazadas. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina hasta que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Dado que INCIVEK debe utilizarse en combinación con ribavirina y peginterferón alfa, las contraindicaciones y advertencias correspondientes a esos fármacos también se aplican al tratamiento combinado. El tratamiento combinado con INCIVEK está contraindicado en mujeres que están embarazadas y en hombres cuyas parejas están embarazadas (ver también la ficha técnica de la ribavirina).

Se debe advertir a los pacientes que el uso de la ribavirina genera riesgos teratogénicos/embriocidas, y se les debe recomendar que extremen las precauciones para evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino, tanto durante el tratamiento como en los 6 meses posteriores a haber completado todo tratamiento. Las mujeres con capacidad de concebir deben recibir asesoramiento sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces (2 métodos) antes de iniciar el tratamiento. Se debe indicar a los pacientes (de ambos sexos) que notifiquen inmediatamente a su médico en caso de embarazo [ver *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.3)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

También se debe advertir a las pacientes sobre la posibilidad de que los anticonceptivos hormonales no sean un método confiable durante la administración de INCIVEK y hasta 2 semanas luego de interrumpir su uso [ver *Interacciones medicamentosas (7)*]. Durante este tiempo, las pacientes con capacidad de concebir deben utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces que no sean hormonales. Los ejemplos de métodos anticonceptivos no hormonales incluyen condón masculino con gel espermicida O condón femenino con gel espermicida (la combinación de condón masculino y condón femenino no es adecuada), diafragma con gel espermicida, capuchón cervical con gel espermicida o dispositivo intrauterino (DIU).

17.3 Transmisión del virus de la hepatitis C

Se debe informar a los pacientes que se desconoce el efecto del tratamiento de la infección por hepatitis C en la transmisión de la enfermedad, y que se deben tomar las medidas de precaución correspondientes para evitar el contagio del virus de la hepatitis C durante el tratamiento o en caso de fracaso terapéutico.

17.4 Importancia de la hidratación

Se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de la hidratación y la ingesta de líquidos durante el tratamiento combinado con INCIVEK. Se debe indicar a los pacientes cómo reconocer los signos y síntomas de deshidratación, como aumento de la sed, boca seca, disminución del volumen de micción y orina más concentrada. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si la ingesta oral de líquidos es insuficiente o si presentan cuadros graves de vómitos y/o diarrea.

17.5 Administración

Se requiere indicar a los pacientes que INCIVEK debe administrarse en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Si por algún motivo se suspende el uso del peginterferón alfa y/o de la ribavirina, también debe suspenderse la administración de INCIVEK.

Se debe indicar a los pacientes que no reduzcan ni interrumpan la dosis de INCIVEK, dado que esto puede aumentar la posibilidad de un fracaso terapéutico. La dosis recomendada de comprimidos de INCIVEK es de 750 mg (dos comprimidos de 375 mg) que se toman por vía oral 3 veces por día (con 7-9 horas de diferencia) con alimentos que contengan aproximadamente 20 gramos de grasa. Se debe indicar a los pacientes que el contenido de grasa de la comida o del refrigerio es fundamental para la absorción del telaprevir. Los alimentos que se tomen junto con INCIVEK deben ingerirse dentro de los 30 minutos anteriores a cada dosis de INCIVEK. Los ejemplos de alimentos que podrían ingerirse con INCIVEK incluyen: una rosquilla con queso crema, ½ taza de nueces, 3 cucharadas de manteca de maní, 1 taza de helado, 2 onzas de queso americano o cheddar, 2 onzas de papas fritas o ½ taza de frutos secos.

Los pacientes deben recibir información acerca de cómo proceder si omiten una dosis de INCIVEK:

- En caso de omitir una dosis de INCIVEK y estar dentro de las 4 horas del horario habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen cuanto antes la dosis recetada de INCIVEK con alimentos.
- Si han transcurrido más de 4 horas del horario habitual de administración de INCIVEK, NO debe tomarse la dosis omitida y el paciente debe proseguir con su esquema posológico regular.
- Se debe aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico si tienen alguna duda.

Se debe indicar a los pacientes que pueden comunicarse con el centro de intoxicaciones local en caso de sobredosis.



Fabricado para
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
Cambridge, MA 02139

Patente de los EE. UU. n.º 7.820.671

©2013 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Todos los derechos reservados.

INCIVEK y el logotipo de la flecha azul son marcas comerciales de Vertex Pharmaceuticals Incorporated. VERTEX y el logotipo del triángulo de VERTEX son marcas comerciales registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Las marcas mencionadas son marcas comerciales registradas de sus respectivos propietarios y no son marcas comerciales de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

60884-05

GUÍA DEL MEDICAMENTO

INCIVEK

(telaprevir)

Comprimidos recubiertos con película

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a tomar INCIVEK™ y cada vez que reponga su receta. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

INCIVEK se toma junto con peginterferón alfa y ribavirina. También debe leer la Guía del medicamento correspondiente a esos medicamentos.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de INCIVEK?

El tratamiento combinado con INCIVEK puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- 1. Erupciones y reacciones cutáneas graves. Las erupciones cutáneas son comunes durante el tratamiento combinado con INCIVEK. En ocasiones, estas erupciones cutáneas y otras reacciones en la piel pueden volverse graves, requerir tratamiento en un hospital y hasta provocar la muerte.**
 - **Llame de inmediato a su médico si presenta algún cambio en la piel durante el tratamiento con INCIVEK.**
 - Su médico decidirá si los cambios en la piel o cualquiera de los siguientes síntomas que usted presente pueden ser un signo de reacción cutánea grave:
 - erupción cutánea, con o sin picazón
 - ampollas o lesiones en la piel
 - fiebre
 - llagas o úlceras en la boca
 - hinchazón de la cara
 - enrojecimiento o inflamación en los ojos, como "ojos rojos" (conjuntivitis)
 - Su médico decidirá si usted necesita tratamiento para la erupción cutánea, o si es necesario que deje de tomar INCIVEK o cualquiera de sus demás medicamentos.
 - Nunca interrumpa el tratamiento combinado con INCIVEK sin antes hablar con su médico.

Consulte "**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INCIVEK?**" para obtener más información sobre los efectos secundarios.

- 2. Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia),** que puede ser grave. Informe a su médico si tiene alguno de estos síntomas de anemia:

- mareos
- cansancio
- falta de aliento
- debilidad

Su médico le realizará análisis de sangre de forma regular para verificar su recuento de glóbulos rojos durante el tratamiento. Si su anemia es grave, es posible que su médico le indique que deje de tomar INCIVEK. Si interrumpe el uso de INCIVEK por este motivo, **no** comience a tomarlo nuevamente.

- 3. Defectos congénitos o muerte de un bebé en gestación.** INCIVEK en combinación con peginterferón alfa y ribavirina puede causar defectos congénitos o la muerte de un

bebé en gestación. Si está embarazada o su pareja sexual está embarazada, o si planea quedar embarazada, no tome estos medicamentos. Usted, o su pareja sexual, debe evitar el embarazo mientras tome INCIVEK con peginterferón alfa y ribavirina y durante 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.

Si es una mujer que puede quedar embarazada, o una mujer cuya pareja de sexo masculino toma estos medicamentos:

- Debe tener una prueba de embarazo con resultado negativo antes de comenzar el tratamiento, cada mes mientras reciba el tratamiento y durante 6 meses después de finalizar su tratamiento.
- **Debe utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces mientras reciba el tratamiento y durante 6 meses después del tratamiento con estos medicamentos.** Es posible que los métodos anticonceptivos hormonales, que incluyen píldoras anticonceptivas, anillos vaginales, implantes o inyecciones, no sean efectivos durante el tratamiento con INCIVEK. Podría quedar embarazada. Hable con su médico acerca de otros métodos anticonceptivos que pueden utilizarse durante este período. Si su médico le indica que deje de tomar INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina, **debe seguir utilizando 2 métodos anticonceptivos durante los 6 meses posteriores al tratamiento con estos medicamentos. Puede utilizar un método anticonceptivo hormonal como uno de sus 2 métodos anticonceptivos después de 2 semanas de haber interrumpido el uso de INCIVEK.**
- Si usted, o su pareja sexual de sexo femenino, queda embarazada mientras toma INCIVEK, peginterferón alfa y ribavirina o dentro de los 6 meses posteriores a haber interrumpido el uso de estos medicamentos, informe de inmediato a su médico. Usted o su médico deben comunicarse con el registro de embarazos expuestos a la ribavirina llamando al 1-800-593-2214. El registro de embarazos expuestos a la ribavirina recopila información sobre lo que les sucede a las madres y a sus bebés si la madre toma ribavirina mientras está embarazada.

4. No tome INCIVEK como monoterapia para tratar la infección por hepatitis C crónica. INCIVEK debe usarse junto con peginterferón alfa y ribavirina para tratar la infección por hepatitis C crónica.

¿Qué es INCIVEK?

INCIVEK es un medicamento de venta con receta que se utiliza junto con los medicamentos peginterferón alfa y ribavirina para tratar la infección por hepatitis C crónica (que dura mucho tiempo) de genotipo 1 en adultos con problemas hepáticos estables, que no han recibido tratamiento previo o que han tenido un fracaso terapéutico anterior.

No se sabe si INCIVEK es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

¿Quiénes no deben tomar INCIVEK?

No tome INCIVEK si usted:

- Está embarazada o puede quedar embarazada. Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de INCIVEK?**".
- Es un hombre que tiene una pareja sexual que está embarazada.
- Utiliza determinados medicamentos. **INCIVEK puede causar efectos secundarios graves cuando se toma junto con determinados medicamentos. Lea la sección "¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar INCIVEK?"**.

Hable con su médico antes de tomar INCIVEK si alguna de las situaciones mencionadas se aplica en su caso.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar INCIVEK?

Antes de tomar INCIVEK, informe a su médico si usted:

- tiene ciertos problemas sanguíneos, como bajo recuento de glóbulos rojos (anemia);
- tiene problemas hepáticos aparte de la infección por hepatitis C;
- tiene una infección por hepatitis B;
- tiene una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o cualquier otro problema del sistema inmunitario;
- tiene antecedentes de gota o niveles altos de ácido úrico en la sangre;
- se ha sometido a un trasplante de órgano;
- planea realizarse una cirugía;
- tiene cualquier otra afección médica;
- está amamantando. No se sabe si INCIVEK pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará INCIVEK o si amamantará. No debe hacer ambas cosas.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

INCIVEK y otros medicamentos pueden afectarse entre sí. Esto puede ocasionar que la cantidad de INCIVEK o sus otros medicamentos presente en el organismo sea demasiado alta o insuficiente, además de provocar efectos secundarios que pueden ser graves o potencialmente mortales. Es posible que su médico necesite cambiar la cantidad de medicamento que usted toma.

No tome INCIVEK si utiliza algún medicamento que contiene:

- clorhidrato de alfuzosina (Uroxatral[®])
- cisaprida (Propulsid[®])
- cornezuelo de centeno, que incluye:
 - mesilato de dihidroergotamina (D.H.E. 45[®], Migranal[®])
 - tartrato de ergotamina (Cafergot[®], Migergot[®], Ergomar[®], Ergostat[®], Medihaler Ergotamine, Wigraine[®], Wigrettes)
 - maleato de metilergonovina (Ergostrate[®], Methergine[®])
- lovastatina (Advicor[®], Altoprev[®], Mevacor[®])
- pimozida (Orap[®])
- rifampicina (Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®])
- citrato de sildenafil (Revatio[®]) o tadalafilo (Adcirca[®]) para problemas pulmonares, hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- simvastatina (Zocor[®], Vytorin[®], Simcor[®])
- hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) o productos que contienen hierba de san Juan
- triazolam (Halcion[®])

Informe a su médico si está utilizando o comienza a usar medicamentos que contienen:

- atorvastatina (Lipitor[®], Caduet[®])
- budesonida (Pulmicort[®], Rhinocort[®], Symbicort[®])
- colchicina (Colcrys[®])
- darunavir (Prezista[®]) y ritonavir (Norvir[®])
- fluticasona (Advair[®], Flonase[®], Flovent[®], Veramyst[®])
- fosamprenavir (Lexiva[®]) y ritonavir (Norvir[®])
- lopinavir y ritonavir (Kaletra[®])
- metilprednisolona (Medrol[®])
- prednisona
- rifabutina (Mycobutin[®])
- salmeterol (Advair[®], Serevent[®])

Es posible que su médico necesite monitorear más rigurosamente su tratamiento si toma INCIVEK junto con los medicamentos mencionados a continuación. Hable con su médico si está utilizando o comienza a usar medicamentos que contienen:

- alprazolam (Xanax[®])
- amiodarona (Cordarone[®], Pacerone[®])
- amlodipina (Norvasc[®])
- atazanavir y ritonavir (Reyataz[®], Norvir[®])
- clorhidrato de bepridilo (Vasacor[®], Bepadin)
- bosentano (Tracleer[®])
- carbamazepina (Carbatrol[®], Equetro[®], Tegretol[®])
- claritromicina (Biaxin[®], Prevpac[®])
- colchicina (Colcrys[®])
- ciclosporina (Gengraf[®], Neoral[®], Sandimmune[®])
- dexametasona
- digoxina (Lanoxin[®])
- diltiazem (Cardizem[®], Dilacor XR[®], Tiazac[®])
- efavirenz (Sustiva[®], Atripla[®])
- eritromicina (E.E.S.[®], Eryc[®], Ery-Tab[®], Erythrocin[®], Erythrocin Stearate[®])
- escitalopram (Lexapro[®])
- métodos anticonceptivos que contienen etinilestradiol (Lo Loestrin[™] FE, Norinyl[®], Ortho Tri-Cyclen Lo[®])
- felodipina (Plendil[®])
- flecainida (Tambacor[™])
- fluvastatina (Lescol[®], Lescol[®] XL)
- itraconazol (Sporanox[®])
- ketoconazol (Nizoral[®])

- metadona (Dolophine[®], Methadose[™])
- nifedipina (Cardene[®])
- nifedipina (Adalat[®], Procardia[®])
- nisoldipina (Sular[®])
- fenobarbital
- fenitoína (Dilantin[®], Phenytek[®])
- pitavastatina (Livalo[®])
- posaconazol (Noxafil[®])
- pravastatina (Pravachol[®])
- propafenona (Rythmol[®])
- quinidina (Nuedexta[®])
- repaglinida (Prandin[®])
- rosuvastatina (Crestor[®])
- sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil (Viagra[®])
- sirolimús (Rapamune[®])
- tacrolimús (Prograf[®])
- tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil (Cialis[®])
- telitromicina (Ketek[®])
- tenofovir disoproxil fumarato (Atripla[®], Complera[®], Truvada[®], Viread[®])
- trazodona (Desyrel[®], Trialodine, Oleptro[™])
- vardenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil (Levitra[®], Staxyn[®])
- verapamilo (Calan[®], Covera-HS[®], Isoptin[®], Tarka[®])
- voriconazol (Vfend[®])
- warfarina (Coumadin[®])
- zolpidem (Ambien[®], Edluar[®])

Sepa qué medicamentos toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y al farmacéutico cada vez que le receten un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar INCIVEK?

- Tome INCIVEK exactamente como se lo indique su médico. Su médico le dirá qué cantidad de INCIVEK debe tomar y cuándo hacerlo.
- Tome INCIVEK 3 veces por día. Deben transcurrir de 7 a 9 horas entre una dosis y la otra. Ingiera una comida o un refrigerio que contenga alrededor de 20 gramos de grasa dentro de los 30 minutos anteriores a la administración de cada dosis de INCIVEK. Hable con su médico acerca de los ejemplos de alimentos que puede comer y que contengan alrededor de 20 gramos de grasa. **Siempre tome INCIVEK con alimentos.**
- Si omite una dosis **dentro de las 4 horas** de su horario habitual de administración, tome cuanto antes su dosis con alimentos.

- Si omite una dosis y han transcurrido **más de 4 horas** de su horario habitual de administración, **pase por alto solo esa dosis** y tome la siguiente dosis según su esquema posológico normal.
- No deje de tomar INCIVEK a menos que su médico se lo indique. Si cree que existe un motivo para interrumpir el uso de INCIVEK, hable con su médico antes de hacerlo.
- Si su médico le indica que deje de tomar INCIVEK, no debe volver a comenzar el tratamiento, incluso aunque el motivo de la interrupción haya desaparecido.
- Si toma una cantidad excesiva de INCIVEK o tiene una sobredosis, llame a su médico o al centro de intoxicaciones local, o diríjase a la sala de urgencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INCIVEK?

INCIVEK puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de INCIVEK?**”.

Los efectos secundarios comunes de INCIVEK en combinación con el peginterferón alfa y la ribavirina incluyen:

- picazón
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- problemas anales o rectales, que incluyen:
 - hemorroides
 - molestias o ardor alrededor o cerca del ano
 - picazón alrededor o cerca del ano
- cambios en el sentido del gusto
- cansancio

Es importante que se mantenga hidratado mediante la ingesta de líquidos durante el tratamiento combinado con INCIVEK. Los signos y síntomas de deshidratación incluyen aumento de la sed, boca seca, disminución del volumen o la frecuencia de micción de orina, y orina de color más oscuro.

Informe a su médico acerca de cualquier efecto secundario que le ocasione molestias o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INCIVEK. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento profesional sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

También puede notificar los efectos secundarios a Vertex Pharmaceuticals Incorporated llamando al 1-877-824-4281.

¿Cómo debo conservar INCIVEK?

- Conserve los comprimidos de INCIVEK a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).

Mantenga INCIVEK y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre INCIVEK

No se sabe si el tratamiento con INCIVEK impedirá que infecte a otras personas con el virus de la hepatitis C durante el tratamiento o en caso de que no responda al tratamiento.

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en una Guía del medicamento. No utilice INCIVEK para tratar una afección para la cual no se ha recetado. No administre INCIVEK a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas o la misma afección que usted; podría ser perjudicial para ellos.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre INCIVEK. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico que le proporcionen la información sobre INCIVEK escrita para profesionales de la salud.

Para obtener más información, visite www.incivek.com o llame al 1-877-824-4281.

¿Cuáles son los ingredientes de INCIVEK?

Principio activo: telaprevir

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, D&C rojo n.º 40, fosfato de calcio dibásico (anhidro), FD&C azul n.º 2, acetato succinato de hipromelosa, celulosa microcristalina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, talco y dióxido de titanio.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado para

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Cambridge, MA 02139

Revisado en abril de 2013

©2013 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Todos los derechos reservados.

INCIVEK y el logotipo de la flecha azul son marcas comerciales de Vertex Pharmaceuticals Incorporated. VERTEX y el logotipo del triángulo de VERTEX son marcas comerciales registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Las marcas mencionadas son marcas comerciales de sus respectivos propietarios. No son marcas comerciales de Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Los fabricantes de estas marcas no están afiliados ni avalan a Vertex Pharmaceuticals Incorporated o a sus productos.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use INCIVEK safely and effectively. See full prescribing information for INCIVEK.

INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2011

WARNING: SERIOUS SKIN REACTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning.

Fatal and non-fatal serious skin reactions, including Stevens Johnson Syndrome (SJS), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), have been reported in patients treated with INCIVEK combination treatment [see Warnings and Precautions (5.1)]. Fatal cases have been reported in patients with progressive rash and systemic symptoms who continued to receive INCIVEK combination treatment after a serious skin reaction was identified. For serious skin reactions, including rash with systemic symptoms or a progressive severe rash, INCIVEK, peginterferon alfa, and ribavirin must be discontinued immediately. Discontinuing other medications known to be associated with serious skin reactions should be considered. Patients should be promptly referred for urgent medical care.

RECENT MAJOR CHANGES

- Boxed Warning 12/2012
- Contraindications (4) 12/2012
- Warnings and Precautions (5.1, 5.2) 12/2012
- Warnings and Precautions (5.5) 04/2013

INDICATIONS AND USAGE

INCIVEK is a hepatitis C virus (HCV) NS3/4A protease inhibitor indicated, in combination with peginterferon alfa and ribavirin, for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (CHC) in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis, who are treatment-naïve or who have been previously treated with interferon-based treatment, including prior null responders, partial responders, and relapsers. (1)

- INCIVEK must not be used as monotherapy and must only be used in combination with peginterferon alfa and ribavirin. (5.6)
- A high proportion of previous null responders (particularly those with cirrhosis) did not achieve Sustained Virologic Response (SVR) and had telaprevir resistance-associated substitutions emerge on treatment with INCIVEK. (12.4, 14.3)
- INCIVEK efficacy has not been established for patients who have previously failed therapy with a treatment regimen that includes INCIVEK or other HCV NS3/4A protease inhibitors. (12.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 750 mg taken 3 times a day (7-9 hours apart) with food (not low fat). (2, 12.3, 17.4)
- INCIVEK must be administered with both peginterferon alfa and ribavirin for all patients for 12 weeks, followed by a response-guided regimen of either 12 or 36 additional weeks of peginterferon alfa and ribavirin depending on viral response and prior response status. (2)
- For specific dosage instructions for peginterferon alfa and ribavirin, refer to their respective prescribing information. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 375 mg tablets (3)

CONTRAINDICATIONS

- All contraindications to peginterferon alfa and ribavirin also apply since INCIVEK must be administered with peginterferon alfa and ribavirin. (4)
- Pregnant women and men whose female partners are pregnant: Because ribavirin may cause birth defects and fetal death, telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin is contraindicated in pregnant women and in men whose female partners are pregnant. (4, 5.3, 8.1, 17.2)
- Co-administration with drugs that:
 - are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events. (4)
 - strongly induce CYP3A which may lead to lower exposure and loss of efficacy of INCIVEK. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Skin Reactions/Rash: Fatal and non-fatal serious skin reactions (including SJS, DRESS, and TEN) have been reported. Patients with mild to moderate rash should be monitored for progression. If rash progresses and becomes severe, INCIVEK should be discontinued. For serious skin reactions, including rash with systemic symptoms or a progressive severe rash, INCIVEK, peginterferon alfa, and ribavirin must be discontinued immediately. Consider discontinuing other medications known to be associated with serious skin reactions. (5.1)
- Anemia: Monitor hemoglobin prior to and at regular intervals during INCIVEK combination treatment. Follow dose modifications for ribavirin; discontinue INCIVEK if required. (5.2)
- Pregnancy: Use with Ribavirin and Peginterferon alfa: Ribavirin may cause birth defects and fetal death; avoid pregnancy in female patients and female partners of male patients. Patients must have a negative pregnancy test prior to initiating therapy, use at least 2 effective methods of contraception, and undergo monthly pregnancy tests. (5.3, 8.1, 17.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse drug reactions to INCIVEK (incidence at least 5% higher with INCIVEK than in controls) were rash, pruritus, anemia, nausea, hemorrhoids, diarrhea, anorectal discomfort, dysgeusia, fatigue, vomiting, and anal pruritus. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Vertex Pharmaceuticals Incorporated at 877-824-4281 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Co-administration of INCIVEK combination treatment with other drugs can alter the concentration of other drugs and other drugs may alter the concentrations of telaprevir. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug-drug interactions. (4, 7, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Hepatic Impairment: Safety and efficacy have not been established in patients with Child-Pugh score greater than or equal to 7 (class B and C). (5.7, 8.6)
- Co-infection: Safety and efficacy have not been established in HCV/HIV and HCV/HBV co-infected patients. (8.8)
- Pediatrics: Safety and efficacy have not been established in pediatric patients. (8.4)
- Solid Organ Transplant: Safety and efficacy have not been established in patients undergoing solid organ transplants. (8.9)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: SERIOUS SKIN REACTIONS****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Chronic Hepatitis C

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 INCIVEK/Peginterferon Alfa/Ribavirin Combination Treatment
- 2.2 Dose Reduction
- 2.3 Discontinuation of Dosing

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Serious Skin Reactions/Rash
- 5.2 Anemia
- 5.3 Pregnancy: Use with Ribavirin and Peginterferon Alfa
- 5.4 Drug Interactions
- 5.5 Laboratory Tests
- 5.6 General
- 5.7 Hepatic Impairment

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Post-marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for INCIVEK to Affect Other Drugs
- 7.2 Potential for Other Drugs to Affect INCIVEK
- 7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Co-infection
- 8.9 Solid Organ Transplantation

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Description of Adult Clinical Trials
- 14.2 Treatment-Naïve Adults
- 14.3 Previously Treated Adults

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- 17.1 Serious Skin Reactions/Rash
- 17.2 Pregnancy
- 17.3 Hepatitis C Virus Transmission
- 17.4 Importance of Hydration
- 17.5 Administration

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

WARNING: SERIOUS SKIN REACTIONS

Fatal and non-fatal serious skin reactions, including Stevens Johnson Syndrome (SJS), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), have been reported in patients treated with INCIVEK combination treatment [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Fatal cases have been reported in patients with progressive rash and systemic symptoms who continued to receive INCIVEK combination treatment after a serious skin reaction was identified. For serious skin reactions, including rash with systemic symptoms or a progressive severe rash, INCIVEK, peginterferon alfa, and ribavirin must be discontinued immediately. Discontinuing other medications known to be associated with serious skin reactions should be considered. Patients should be promptly referred for urgent medical care.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Chronic Hepatitis C

INCIVEK™ (telaprevir), in combination with peginterferon alfa and ribavirin, is indicated for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis, who are treatment-naïve or who have previously been treated with interferon-based treatment, including prior null responders, partial responders, and relapsers [see *Clinical Studies (14.2 and 14.3)*, including definitions of these terms].

The following points should be considered when initiating treatment with INCIVEK:

- INCIVEK must not be administered as monotherapy and must only be prescribed with both peginterferon alfa and ribavirin [see *Warnings and Precautions (5.6)*].
- A high proportion of previous null responders (particularly those with cirrhosis) did not achieve a Sustained Virologic Response (SVR) and had telaprevir resistance-associated substitutions emerge on treatment with INCIVEK combination treatment [see *Microbiology (12.4) and Clinical Studies (14.3)*].
- INCIVEK efficacy has not been established for patients who have previously failed therapy with a treatment regimen that includes INCIVEK or other HCV NS3/4A protease inhibitors [see *Microbiology (12.4)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 INCIVEK/Peginterferon Alfa/Ribavirin Combination Treatment

The recommended dose of INCIVEK tablets is 750 mg (two 375-mg tablets) taken orally 3 times a day (7-9 hours apart) with food (not low fat) [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Patient Counseling Information (17.4)*].

For specific dosage instructions for peginterferon alfa and ribavirin, refer to their respective prescribing information.

Duration of Treatment

The recommended duration of treatment with INCIVEK is 12 weeks in combination with peginterferon alfa and ribavirin. HCV RNA levels should be monitored at weeks 4 and 12 to determine combination treatment duration and assess for treatment futility (Tables 1 and 2).

Table 1: Recommended Treatment Duration (See also Table 2 for Treatment Futility Rules)

Treatment-Naïve and Prior Relapse Patients			
HCV RNA^a	Triple Therapy INCIVEK, peginterferon alfa and ribavirin	Dual Therapy peginterferon alfa and ribavirin	Total Treatment Duration
Undetectable (Target Not Detected) at Weeks 4 and 12	First 12 weeks	Additional 12 weeks	24 weeks
Detectable (1000 IU/mL or less) at Weeks 4 and/or 12	First 12 weeks	Additional 36 weeks	48 weeks
Prior Partial and Null Responder Patients			
	Triple Therapy INCIVEK, peginterferon alfa and ribavirin	Dual Therapy peginterferon alfa and ribavirin	Total Treatment Duration
All Patients	First 12 weeks	Additional 36 weeks	48 weeks

^aIn clinical trials, HCV RNA in plasma was measured using a COBAS® TaqMan® assay with a lower limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 10 IU/mL. See *Laboratory Tests (5.5)* for a description of HCV RNA assay recommendations.

For the purpose of assessing response-guided therapy eligibility at weeks 4 and 12 (see Table 1), an “undetectable” HCV RNA (Target Not Detected) result is required; a confirmed “detectable but below limit of quantification” HCV RNA result should not be considered equivalent to an “undetectable” HCV RNA (Target Not Detected) result [see *Laboratory Tests (5.5)*].

Treatment-naïve patients with cirrhosis who have undetectable HCV RNA (Target Not Detected) at weeks 4 and 12 of INCIVEK combination treatment may benefit from an additional 36 weeks of peginterferon alfa and ribavirin (48 weeks total) [see *Clinical Studies (14.2)*].

2.2 Dose Reduction

To prevent treatment failure, the dose of INCIVEK must not be reduced or interrupted. Refer to the respective prescribing information for dose modification of peginterferon alfa and ribavirin [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

2.3 Discontinuation of Dosing

Patients with inadequate viral response are unlikely to achieve SVR, and may develop treatment-emergent resistance substitutions [see *Microbiology (12.4)*]. Discontinuation of therapy is recommended in all patients with (1) HCV RNA levels of greater than 1000 IU/mL at Treatment Week 4 or 12; or (2) confirmed detectable HCV RNA levels at Treatment Week 24 (see Table 2).

Table 2: Treatment Futility Rules: All Patients

HCV RNA	Action
Week 4 or Week 12: Greater than 1000 IU/mL	Discontinue INCIVEK and peginterferon alfa and ribavirin (INCIVEK treatment complete at 12 weeks)
Week 24: Detectable	Discontinue peginterferon alfa and ribavirin

If peginterferon alfa or ribavirin is discontinued for any reason, INCIVEK must also be discontinued.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each tablet contains 375 mg of telaprevir. Tablets are available as purple, film-coated, capsule-shaped tablets debossed with the characters “V 375” on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

Contraindications to peginterferon alfa and ribavirin also apply to INCIVEK combination treatment.

INCIVEK combination treatment is contraindicated in:

- women who are or may become pregnant. Ribavirin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug treatment, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus [see *Warnings and Precautions (5.3)*, *Use in Specific Populations (8.1)*, and *Patient Counseling Information (17.2)*].
- men whose female partners are pregnant.

INCIVEK is a strong inhibitor of CYP3A. INCIVEK is contraindicated when combined with drugs that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events (narrow therapeutic index). INCIVEK is contraindicated when combined with drugs that strongly induce CYP3A and thus may lead to lower exposure and loss of efficacy of INCIVEK. Contraindicated drugs are listed below in Table 3 [also see *Drug Interactions (7)*, *Table 5 and Clinical Pharmacology (12.3)*, *Tables 6 and 7*].

Table 3: Drugs that are Contraindicated with INCIVEK

Drug Class	Drugs within Class that are Contraindicated with INCIVEK	Clinical Comments
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Potential for hypotension or cardiac arrhythmia
Antimycobacterials	Rifampin	Rifampin significantly reduces telaprevir plasma concentrations.
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Potential for acute ergot toxicity characterized by peripheral vasospasm or ischemia
GI motility agent	Cisapride	Potential for cardiac arrhythmias
Herbal products	St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Plasma concentrations of telaprevir can be reduced by concomitant use of the herbal preparation St. John's wort.
HMG-CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Potential for myopathy including rhabdomyolysis
Neuroleptic	Pimozide	Potential for serious and/or life-threatening adverse reactions such as cardiac arrhythmias
PDE5 inhibitor	Sildenafil (Revatio [®]) or tadalafil (Adcirca [®]) [for treatment of pulmonary arterial hypertension] ^a	Potential for PDE5 inhibitor-associated adverse events, including visual abnormalities, hypotension, prolonged erection, and syncope
Sedatives/hypnotics	Orally administered midazolam ^b , triazolam	Prolonged or increased sedation or respiratory depression

^a See *Drug Interactions, Table 5* for co-administration of sildenafil and tadalafil when dosed for erectile dysfunction.

^b See *Drug Interactions, Table 5* for parenterally administered midazolam.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Skin Reactions/Rash

Fatal and non-fatal serious skin reactions, including Stevens Johnson Syndrome (SJS), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), have been reported in patients treated with INCIVEK combination treatment. Fatal cases have been reported in patients with progressive rash and systemic symptoms who continued to receive INCIVEK combination treatment after a serious skin reaction was identified.

For serious skin reactions, including rash with systemic symptoms or a progressive severe rash, INCIVEK, peginterferon alfa, and ribavirin must be discontinued immediately. Discontinuing other medications known to be associated with serious skin reactions should be considered. Patients should be promptly referred for urgent medical care.

In clinical trials, serious skin reactions, including DRESS and SJS were reported in less than 1% of subjects who received INCIVEK combination treatment compared to none who received peginterferon alfa and ribavirin alone. These serious skin reactions required hospitalization, and all subjects recovered. The presenting signs of DRESS may include rash, fever, facial edema, and evidence of internal organ involvement (e.g., hepatitis, nephritis). Eosinophilia may or may not be present. The presenting signs of SJS may include fever, target lesions, and mucosal erosions or ulcerations (e.g., conjunctivae, lips).

TEN and Erythema Multiforme (EM) have been observed in post-marketing experience [see also *Boxed Warning and Adverse Reactions (6.2)*].

Rash events (all grades) developed in 56% of subjects who received INCIVEK combination treatment [see *Adverse Reactions (6.1)*] and in 34% of subjects who received peginterferon alfa and ribavirin. Rash most frequently began during the first 4 weeks, but could occur at any time during INCIVEK combination treatment. Rash events led to discontinuation of INCIVEK alone in 6% of subjects and discontinuation of INCIVEK combination treatment in 1% of subjects. Severe rash (e.g., a generalized rash or rash with vesicles or bullae or ulcerations other than SJS) was reported in 4% of subjects who received INCIVEK combination treatment compared to less than 1% who received peginterferon alfa and ribavirin alone. The severe rash may have a prominent eczematous component.

Patients with mild to moderate rashes should be followed for progression of rash or development of systemic symptoms. If rash progresses and becomes severe, INCIVEK should be discontinued. Peginterferon alfa and ribavirin may be continued. If improvement is not observed within 7 days of INCIVEK discontinuation, sequential or simultaneous interruption or discontinuation of ribavirin and/or peginterferon alfa should be considered. If medically indicated, earlier interruption or discontinuation of ribavirin and peginterferon alfa should be considered [see also *Boxed Warning*]. Patients should be monitored until the rash has resolved. INCIVEK must not be reduced or restarted if discontinued due to rash. Treatment of rash with oral antihistamines and/or topical corticosteroids may provide symptomatic relief but effectiveness of these measures has not been established. Treatment of rash with systemic corticosteroids is not recommended [see *Drug Interactions (7)*].

5.2 Anemia

Anemia has been reported with peginterferon alfa and ribavirin therapy. The addition of INCIVEK to peginterferon alfa and ribavirin is associated with an additional decrease in hemoglobin concentrations. A decrease in hemoglobin levels occurred during the first 4 weeks of treatment, with lowest values reached at the end of INCIVEK dosing. Hemoglobin values gradually returned to levels observed with peginterferon alfa and ribavirin after INCIVEK dosing was completed. Hemoglobin values less than or equal to 10 g per dL were observed in 36% of subjects who received INCIVEK combination treatment compared to 17% of subjects who received peginterferon alfa and ribavirin. In clinical trials, the median time to onset of hemoglobin less than or equal to 10 g per dL was faster among subjects treated with INCIVEK combination treatment compared to those who received peginterferon alfa and ribavirin: 56 days (range 8-365 days) versus 63 days (range 13-341 days), respectively. Hemoglobin values less than 8.5 g per dL were observed in 14% of subjects who received INCIVEK combination treatment compared to 5% of subjects receiving peginterferon alfa and ribavirin.

In subjects receiving INCIVEK combination treatment, 32% underwent a ribavirin dose modification (reduction, interruption or discontinuation) due to anemia, 6% received a blood transfusion, 4% discontinued INCIVEK, and 1% discontinued INCIVEK combination treatment. In subjects treated with peginterferon alfa and ribavirin alone, 12% underwent ribavirin dose modification due to anemia, 1% received a blood transfusion, and fewer than 1% discontinued treatment. Anemia requiring ribavirin dose reduction, blood transfusion, and/or erythropoiesis stimulating agent (ESA) has been reported to occur as soon as 10 days following initiation of INCIVEK combination treatment.

Hemoglobin should be monitored prior to and at least at weeks 2, 4, 8 and 12 during INCIVEK combination treatment and as clinically appropriate. Earlier and more frequent monitoring for some patients should be considered. For the management of anemia, ribavirin dose reductions should be used (refer to the prescribing information for ribavirin for its dose reduction guidelines). If ribavirin dose reductions are inadequate, discontinuation of INCIVEK should be considered. If ribavirin is permanently discontinued for the management of anemia, INCIVEK must also be permanently discontinued. Ribavirin may be restarted per the dosing modification guidelines for ribavirin. The dose of INCIVEK must not be reduced and INCIVEK must not be restarted if discontinued.

5.3 Pregnancy: Use with Ribavirin and Peginterferon Alfa

Ribavirin may cause birth defects and/or death of the exposed fetus. Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients. Ribavirin therapy should not be started unless a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to initiation of therapy.

Because INCIVEK must be used in combination with peginterferon alfa and ribavirin, the contraindications and warnings applicable to those drugs are applicable to combination therapy. Female patients of childbearing potential and their male partners as well as male patients and their female partners must use 2 effective contraceptive methods during treatment and for 6 months after all treatment has ended. Female patients should have monthly pregnancy tests during treatment and during the 6-month period after stopping treatment. Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients as significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin [see *Contraindications (4)*, *Use in Specific Populations (8.1)*, and *Patient Counseling Information (17.2)*]. Refer also to the prescribing information for ribavirin.

Female Patients

Hormonal contraceptives may be continued but may not be reliable during INCIVEK dosing and for up to 2 weeks following cessation of INCIVEK [see *Drug Interactions (7)*]. During this time, female patients of childbearing potential should use 2 effective non-hormonal methods of contraception. Examples may include barrier methods or intrauterine devices (IUDs) [see also *Use in Specific Populations: Pregnancy (8.1)* and *Patient Counseling Information (17.2)*]. Two weeks after completion of INCIVEK treatment, hormonal contraceptives are again appropriate as one of the 2 required effective methods of birth control; however, specific prescribing information recommendations should be followed for the contraceptives.

5.4 Drug Interactions

See Table 3 for a listing of drugs that are contraindicated for use with INCIVEK due to potentially life-threatening adverse events or potential loss of therapeutic effect to INCIVEK [see *Contraindications (4)*]. Refer to Table 5 for established and other potentially significant drug-drug interactions [see *Drug Interactions (7)*].

5.5 Laboratory Tests

HCV RNA levels should be monitored at weeks 4 and 12 and as clinically indicated. Use of a sensitive real-time RT-PCR assay for monitoring HCV RNA levels during treatment is recommended. The assay should have a lower limit of HCV RNA quantification equal to or less than 25 IU per mL and a limit of HCV RNA detection of approximately 10-15 IU per mL. For the purpose of assessing response-guided therapy eligibility, an “undetectable” HCV RNA (Target Not Detected) result is required; a confirmed “detectable but below limit of quantification” HCV RNA result should not be considered equivalent to an “undetectable” HCV RNA result (reported as “Target Not Detected” or “HCV RNA Not Detected”).

Hematology evaluations (including hemoglobin, white cell differential, and platelet count) are recommended prior to and at weeks 2, 4, 8 and 12 and as clinically appropriate. Chemistry evaluations (including electrolytes, serum creatinine, uric acid, hepatic enzymes, bilirubin, and TSH) are recommended as frequently as hematology evaluations or as clinically appropriate [see *Adverse Reactions (6)*].

Refer to the prescribing information for peginterferon alfa and ribavirin, including pregnancy testing requirements.

5.6 General

INCIVEK must not be administered as monotherapy and must only be prescribed with both peginterferon alfa and ribavirin. Therefore, the prescribing information for peginterferon alfa and ribavirin must be consulted before starting treatment with INCIVEK.

There are no clinical data on re-treating patients who have failed an HCV NS3/4A protease inhibitor-based treatment, nor are there data on repeated courses of INCIVEK [see *Microbiology* (12.4)].

5.7 Hepatic Impairment

INCIVEK is not recommended for patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C, score greater than or equal to 7) or patients with decompensated liver disease. Refer to prescribing information for peginterferon alfa and ribavirin which must be co-administered with INCIVEK [see *Use in Specific Populations: Hepatic Impairment* (8.6)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Serious Skin Reactions/Rash [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.1)]
- Anemia [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Pregnancy: Use with Ribavirin and Peginterferon alfa [see *Contraindications* (4), *Warnings and Precautions* (5.3), *Use in Specific Populations* (8.1), and *Patient Counseling Information* (17.2)]

INCIVEK must be administered with peginterferon alfa and ribavirin. Refer to their respective prescribing information for their associated adverse reactions.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety assessment is based on data from pooled adequate and well-controlled clinical trials including 1797 subjects who received INCIVEK combination treatment and 493 who received peginterferon alfa and ribavirin.

Serious adverse drug reactions occurred in 3% of subjects who received INCIVEK combination treatment compared to none of the subjects treated with peginterferon alfa and ribavirin. The most frequent serious adverse events in subjects treated with INCIVEK combination treatment were skin disorders (rash and/or pruritus) and anemia [see *Warnings and Precautions* (5.1 and 5.2)]. Fourteen percent of subjects discontinued INCIVEK due to adverse drug reactions. Rash, anemia, fatigue, pruritus, nausea, and vomiting were the most frequent adverse drug reactions leading to discontinuation of INCIVEK.

INCIVEK was administered in combination with peginterferon alfa and ribavirin. The following table lists adverse drug reactions that occurred in subjects treated with INCIVEK with an incidence at least 5% greater than in subjects receiving peginterferon alfa and ribavirin alone (Table 4).

Table 4: Clinical Adverse Drug Reactions Reported with at Least 5% Higher Frequency Among Subjects Receiving INCIVEK

	INCIVEK, peginterferon alfa, and ribavirin Combination Treatment N=1797	Peginterferon alfa and ribavirin N=493
Rash*	56%	34%
Fatigue	56%	50%
Pruritus	47%	28%
Nausea	39%	28%
Anemia*	36%	17%
Diarrhea	26%	17%
Vomiting	13%	8%
Hemorrhoids	12%	3%
Anorectal discomfort	11%	3%
Dysgeusia	10%	3%
Anal pruritus	6%	1%

*Rash and anemia based on SSC (Special Search Category) grouped terms.

Description of Selected Adverse Drug Reactions

Anorectal Signs and Symptoms

In the controlled clinical trials, 29% of subjects treated with INCIVEK combination treatment experienced anorectal adverse events, compared to 7% of those treated with peginterferon alfa and ribavirin alone. The majority of these events (e.g., hemorrhoids, anorectal discomfort, anal pruritus, and rectal burning) were mild to moderate in severity; less than 1% led to treatment discontinuation and all resolved during or after completion of INCIVEK dosing.

Laboratory abnormalities

White Blood Cells: Treatment with peginterferon alfa is associated with decreases in mean values for total white blood cell, absolute neutrophil, and absolute lymphocyte count. More subjects treated with INCIVEK had decreases in lymphocyte counts to 499/mm³ or less (15% compared to 5%). Decreases in total white cell counts to 1,499/mm³ or less were comparable (8% compared to 5%). The incidence of decreases in absolute neutrophil counts to 749/mm³ or less was 15% in subjects treated with peginterferon alfa and ribavirin alone compared to 12% among those treated with INCIVEK combination treatment.

Platelets: Treatment with peginterferon alfa is associated with decreases in mean platelet counts. More patients treated with INCIVEK combination treatment had decreases in mean platelet values of all grades: 47% compared to 36% treated with peginterferon alfa and ribavirin alone. Three percent of INCIVEK combination treatment subjects had decreases to 49,999/mm³ or less compared to 1% of those treated with peginterferon alfa and ribavirin-treated alone.

Bilirubin: Forty one percent of subjects treated with INCIVEK compared to 28% of peginterferon alfa and ribavirin-treated subjects had all grade elevations in bilirubin levels; 4% and 2% of subjects, respectively, had greater than or equal to 2.6 x ULN elevations. Bilirubin levels increased most steeply during the first 1 to 2 weeks of INCIVEK dosing, stabilized and between Weeks 12 and 16 were at baseline levels.

Uric Acid: During the INCIVEK combination treatment period, 73% of subjects had elevated uric acid levels compared to 29% for those treated with peginterferon alfa and ribavirin alone. Shifts to greater than or equal to 12.1 mg per dL from baseline in uric acid levels were also more frequent among subjects treated with INCIVEK (7%) compared to peginterferon alfa and ribavirin (1%). Less than 1% of subjects had clinical events of gout/gouty arthritis; none were serious and none resulted in treatment discontinuation.

6.2 Post-marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of INCIVEK. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and Erythema Multiforme (EM) [*see also Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]

Renal and Urinary Disorders: Pre-renal azotemia with or without acute renal insufficiency/failure, uric acid nephropathy

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for INCIVEK to Affect Other Drugs

INCIVEK is a strong inhibitor of CYP3A. Co-administration of INCIVEK with drugs that are primarily metabolized by CYP3A may result in increased plasma concentrations of such drugs, which could increase adverse reactions (see Table 5). INCIVEK is also an inhibitor of P-gp, OATP1B1, and OATP2B1. Co-administration of INCIVEK with drugs that are substrates for P-gp, OATP1B1, and OATP2B1 transport may result in increased plasma concentrations of such drugs, which could increase adverse reactions (see Table 5). **If dose adjustments of concomitant medications are made during INCIVEK treatment, they should be re-adjusted after administration of INCIVEK is completed.**

7.2 Potential for Other Drugs to Affect INCIVEK

INCIVEK is a substrate of CYP3A and P-gp; therefore, drugs that induce CYP3A and/or P-gp may decrease INCIVEK plasma concentrations and reduce the therapeutic effect of INCIVEK. Co-administration of INCIVEK with drugs that inhibit CYP3A and/or P-gp may increase INCIVEK plasma concentrations.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 5 provides effect of concentration of INCIVEK or concomitant drug with INCIVEK. These recommendations are based on either drug interaction trials (indicated with *) or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or loss of efficacy.

Table 5: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions: Alterations in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interaction [*See Clinical Pharmacology (12.3) (Tables 6 and 7) for Magnitude of Interaction.*]

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on concentration of INCIVEK or Concomitant Drug	Clinical Comment
ANTIARRHYTHMICS		
lidocaine (systemic), amiodarone, bepridil, flecainide, propafenone, quinidine	↑ antiarrhythmics	Co-administration with telaprevir has the potential to produce serious and/or life-threatening adverse events and has not been studied. Caution is warranted and clinical monitoring is recommended when co-administered with telaprevir.
digoxin*	↑ digoxin	Concentrations of digoxin were increased when co-administered with telaprevir. The lowest dose of digoxin should be initially prescribed. The serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration of digoxin dose to obtain the desired clinical effect.
ANTIBACTERIALS		
clarithromycin erythromycin telithromycin	↑ telaprevir ↑ antibacterials	Concentrations of both telaprevir and the antibacterial may be increased during co-administration. Caution is warranted and clinical monitoring is recommended when co-administered with telaprevir. QT interval prolongation and Torsade de Pointes have been reported with clarithromycin and erythromycin. QT interval prolongation has been reported with telithromycin.
ANTICOAGULANT		
warfarin	↑ or ↓ warfarin	Concentrations of warfarin may be altered when co-administered with telaprevir. The international normalized ratio (INR) should be monitored when warfarin is co-administered with telaprevir.
ANTICONSULSANTS		
carbamazepine phenobarbital phenytoin	↓ telaprevir ↑ carbamazepine ↑ or ↓ phenytoin ↑ or ↓ phenobarbital	Concentrations of the anticonvulsant may be altered and concentrations of telaprevir may be decreased. Caution should be used when prescribing carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin. Telaprevir may be less effective in patients taking these agents concomitantly. Clinical or laboratory monitoring of carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin concentrations and dose titration are recommended to achieve the desired clinical response.
ANTIDEPRESSANTS		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram	Concentrations of escitalopram were decreased when co-administered with telaprevir. Selective serotonin reuptake inhibitors such as escitalopram have a wide therapeutic index, but doses may need to be adjusted when combined with telaprevir.
trazodone	↑ trazodone	Concomitant use of trazodone and telaprevir may increase plasma concentrations of trazodone which may lead to adverse events such as nausea, dizziness, hypotension and syncope. If trazodone is used with telaprevir, the combination should be used with caution and a lower dose of trazodone should be considered.
ANTIFUNGALS		
ketoconazole* itraconazole posaconazole voriconazole	↑ ketoconazole ↑ telaprevir ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ or ↓ voriconazole	Ketoconazole increases the plasma concentrations of telaprevir. Concomitant systemic use of itraconazole or posaconazole with telaprevir may increase plasma concentration of telaprevir. Plasma concentrations of itraconazole, ketoconazole, or posaconazole may be increased in the presence of telaprevir. When co-administration is required, high doses of itraconazole or ketoconazole (greater than 200 mg/day) are not recommended.

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on concentration of INCIVEK or Concomitant Drug	Clinical Comment
		Caution is warranted and clinical monitoring is recommended for itraconazole, posaconazole and voriconazole. QT interval prolongation and Torsade de Pointes have been reported with voriconazole and posaconazole. QT interval prolongation has been reported with ketoconazole. Due to multiple enzymes involved with voriconazole metabolism, it is difficult to predict the interaction with telaprevir. Voriconazole should not be administered to patients receiving telaprevir unless an assessment of the benefit/risk ratio justifies its use.
ANTI GOUT		
colchicine	↑ colchicine	Patients with renal or hepatic impairment should not be given colchicine with telaprevir, due to the risk of colchicine toxicity. A reduction in colchicine dosage or an interruption of colchicine treatment is recommended in patients with normal renal or hepatic function. <u>Treatment of gout flares: co-administration of colchicine in patients on telaprevir:</u> 0.6 mg (1 tablet) for 1 dose, followed by 0.3 mg (half tablet) 1 hour later. Not to be repeated before 3 days. <u>If used for prophylaxis of gout flares: co-administration of colchicine in patients on telaprevir:</u> If the original regimen was 0.6 mg twice a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once a day. If the original regimen was 0.6 mg once a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once every other day. <u>Treatment of familial Mediterranean fever (FMF): co-administration of colchicine in patients on telaprevir:</u> Maximum daily dose of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg twice a day).
ANTIMYCOBACTERIAL		
rifabutin	↓ telaprevir ↑ rifabutin	Concentrations of telaprevir may be decreased, while rifabutin concentrations may be increased during co-administration. Telaprevir may be less effective due to decreased concentrations. The concomitant use of rifabutin and telaprevir is not recommended.
BENZODIAZEPINES		
alprazolam*	↑ alprazolam	Concomitant use of alprazolam and telaprevir increases exposure to alprazolam. Clinical monitoring is warranted.
parenterally administered midazolam*	↑ midazolam	Concomitant use of parenterally administered midazolam with telaprevir increased exposure to midazolam. Co-administration should be done in a setting which ensures clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dose reduction for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered. Co-administration of oral midazolam with telaprevir is contraindicated.
zolpidem (non-benzodiazepine sedative)*	↓ zolpidem	Exposure to zolpidem was decreased when co-administered with telaprevir. Clinical monitoring and dose titration of zolpidem is recommended to achieve the desired clinical response.
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS		
amlodipine*	↑ amlodipine	Exposure to amlodipine was increased when co-administered with telaprevir. Caution should be used and dose reduction for amlodipine should be considered. Clinical monitoring is recommended.
diltiazem felodipine nicardipine nifedipine nisoldipine verapamil	↑ calcium channel blockers	Concentrations of other calcium channel blockers may be increased when telaprevir is co-administered. Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended.
CORTICOSTEROIDS		
Systemic prednisone methylprednisolone	↑ prednisone ↑ methylprednisolone	Systemic corticosteroids such as prednisone and methylprednisolone are CYP3A substrates. Since telaprevir is a strong CYP3A inhibitor, plasma concentrations of these corticosteroids can be increased significantly. Co-administration of systemic corticosteroids and telaprevir is not recommended [<i>see Warnings and Precautions (5.1)</i>].
Systemic dexamethasone	↓ telaprevir	Systemic dexamethasone induces CYP3A and can thereby decrease telaprevir plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of telaprevir. Therefore this combination should be used with caution or alternatives should be considered.
Inhaled/Nasal fluticasone budesonide	↑ fluticasone ↑ budesonide	Concomitant use of inhaled fluticasone or budesonide and telaprevir may increase plasma concentrations of fluticasone or budesonide resulting in significantly reduced serum cortisol concentrations. Co-administration of fluticasone or budesonide and telaprevir is not recommended unless the potential benefit to the patient outweighs the risk of systemic corticosteroid side effects.
ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST		
bosentan	↑ bosentan	Concentrations of bosentan may be increased when co-administered with telaprevir. Caution is warranted and clinical monitoring is recommended.
HIV-ANTIVIRAL AGENTS: HIV-PROTEASE INHIBITORS (PIs)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↑ atazanavir	Concomitant administration of telaprevir and atazanavir/ritonavir resulted in reduced steady-state telaprevir exposure, while steady-state atazanavir exposure was increased.
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↓ darunavir	Concomitant administration of telaprevir and darunavir/ritonavir resulted in reduced steady-state exposures to telaprevir and darunavir. It is not recommended to co-administer darunavir/ritonavir and telaprevir.

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on concentration of INCIVEK or Concomitant Drug	Clinical Comment
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↓ fosamprenavir	Concomitant administration of telaprevir and fosamprenavir/ritonavir resulted in reduced steady-state exposures to telaprevir and amprenavir. It is not recommended to co-administer fosamprenavir/ritonavir and telaprevir.
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir ↔ lopinavir	Concomitant administration of telaprevir and lopinavir/ritonavir resulted in reduced steady-state telaprevir exposure, while the steady-state exposure to lopinavir was not affected. It is not recommended to co-administer lopinavir/ritonavir and telaprevir.
HIV-ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS		
efavirenz*	↓ telaprevir ↓ efavirenz	Concomitant administration of telaprevir and efavirenz resulted in reduced steady-state exposures to telaprevir and efavirenz.
tenofovir disoproxil fumarate*	↔ telaprevir ↑ tenofovir	Concomitant administration of telaprevir and tenofovir disoproxil fumarate resulted in increased tenofovir exposure. Increased clinical and laboratory monitoring are warranted. Tenofovir disoproxil fumarate should be discontinued in patients who develop tenofovir-associated toxicities.
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
atorvastatin* fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statin	Plasma concentrations of atorvastatin are markedly increased when co-administered with telaprevir. Avoid concomitant administration of telaprevir and atorvastatin. For fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, and rosuvastatin, caution is warranted and clinical monitoring is recommended. Refer to <i>Contraindications (4)</i> for HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin) that are contraindicated with INCIVEK.
HORMONAL CONTRACEPTIVES/ESTROGEN		
ethinyl estradiol* norethindrone	↓ ethinyl estradiol ↔ norethindrone	Exposure to ethinyl estradiol was decreased when co-administered with telaprevir. Two effective non-hormonal methods of contraception should be used during treatment with telaprevir. Patients using estrogens as hormone replacement therapy should be clinically monitored for signs of estrogen deficiency. Refer also to <i>Contraindications (4)</i> , <i>Warnings and Precautions (5.3)</i> , <i>Use in Specific Populations (8.1)</i> , and <i>Patient Counseling Information (17.2)</i> .
IMMUNOSUPPRESSANTS		
cyclosporine* sirolimus tacrolimus*	↑ cyclosporine ↑ sirolimus ↑ tacrolimus	Plasma concentrations of cyclosporine and tacrolimus are markedly increased when co-administered with telaprevir. Plasma concentration of sirolimus may be increased when co-administered with telaprevir, though this has not been studied. Significant dose reductions and prolongation of the dosing interval of the immunosuppressant to achieve the desired blood levels should be anticipated. Close monitoring of the immunosuppressant blood levels, and frequent assessments of renal function and immunosuppressant-related side effects are recommended when co-administered with telaprevir. Tacrolimus may prolong the QT interval. The use of telaprevir in organ transplant patients has not been studied.
INHALED BETA AGONIST		
salmeterol	↑ salmeterol	Concentrations of salmeterol may be increased when co-administered with telaprevir. Concurrent administration of salmeterol and telaprevir is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations and sinus tachycardia.
INSULIN SECRETAGOGUES		
repaglinide	↑ repaglinide	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended.
NARCOTIC ANALGESIC		
methadone*	↓ R-methadone	Concentrations of methadone were reduced when co-administered with telaprevir. No adjustment of methadone dose is required when initiating co-administration of telaprevir. However, clinical monitoring is recommended as the dose of methadone during maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.
PDE5 INHIBITORS		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE5 inhibitors	Concentrations of PDE5 inhibitors may be increased when co-administered with telaprevir. For the treatment of erectile dysfunction, sildenafil at a single dose not exceeding 25 mg in 48 hours, vardenafil at a single dose not exceeding 2.5 mg dose in 72 hours, or tadalafil at a single dose not exceeding 10 mg dose in 72 hours can be used with increased monitoring for PDE5 inhibitor-associated adverse events. QT interval prolongation has been reported with vardenafil. Caution is warranted and clinical monitoring is recommended. Co-administration of sildenafil or tadalafil and telaprevir in the treatment of pulmonary arterial hypertension is contraindicated [see <i>Contraindications (4)</i>].
*These interactions have been studied. See <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i> , Tables 6 and 7. The direction of the arrow (↑ = increase, ↓ = decrease, ↔ = no change) indicates the direction of the change in PK.		

In addition to the drugs included in Table 5, the interaction between INCIVEK and the following drugs was evaluated in clinical trials and no dose adjustment is needed for any drug [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]: esomeprazole, raltegravir, or buprenorphine.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Because INCIVEK must be used in combination with ribavirin and peginterferon alfa, the contraindications and warnings applicable to those drugs are applicable to combination treatment. Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients.

INCIVEK/Peginterferon Alfa/Ribavirin Combination Treatment

Pregnancy Category X: Animal studies have shown that ribavirin causes birth defects and/or fetal deaths while peginterferon alfa is abortifacient [see *Contraindications (4)* and *Warnings and Precautions (5.3)*]. See the prescribing information for ribavirin.

Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin; and therefore ribavirin is contraindicated in women who are pregnant and in the male partners of women who are pregnant [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.3)* and *ribavirin prescribing information*]. Interferons have abortifacient effects in animals and should be assumed to have abortifacient potential in humans (see peginterferon alfa prescribing information).

Extreme caution must be taken to avoid pregnancy in female patients and female partners of male patients while taking this combination. Women of childbearing potential and their male partners should not receive ribavirin unless they are using effective contraception (2 reliable forms) during treatment with ribavirin and for 6 months after treatment. Systemic hormonal contraceptives may not be as effective in women while taking INCIVEK. Therefore, 2 alternative effective methods of contraception, including intrauterine devices and barrier methods, should be used in women during treatment with INCIVEK and concomitant ribavirin [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

A Ribavirin Pregnancy Registry has been established to monitor maternal-fetal outcomes of pregnancies in female patients and female partners of male patients exposed to ribavirin during treatment and for 6 months following cessation of treatment. Health care providers and patients are encouraged to report such cases by calling 1-800-593-2214.

INCIVEK (telaprevir) Tablets

Pregnancy Category B: Telaprevir treatment alone in mice and rats did not result in harm to the fetus. The highest doses tested produced exposures equal to 1.84- and 0.60-fold the exposures in humans at the recommended clinical dose, respectively. Telaprevir treatment alone had effects on fertility parameters in rats. The no observed adverse effect level (NOAEL) for testicular toxicity was established at exposures 0.17-fold the human exposures at the recommended clinical dose. Potential effects on sperm (e.g., decreased % motile sperm and increased non-motile sperm count) were observed in a rat fertility study at exposures 0.30-fold the human exposures at the recommended clinical dose. Additional effects on fertility include minor increases in percent preimplantation loss, in percent of dams with nonviable embryos and percent of nonviable conceptuses per litter. These effects are likely associated with testicular toxicity in male but contributions of the female cannot be ruled out. There are, however, no adequate and well-controlled trials in pregnant women.

Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin. Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients—both during treatment and for 6 months after the completion of all treatment. INCIVEK combination treatment should not be started unless a female patient has a negative pregnancy test immediately prior to initiation of treatment. Pregnancy testing should occur monthly during INCIVEK combination treatment and for 6 months after all treatment has ended [see *Contraindications (4)* and *Patient Counseling Information (17.2)*]. Pregnancy testing in non-pregnant female partners is recommended before INCIVEK combination therapy, every month during INCIVEK combination therapy, and for 6 months after ribavirin therapy has ended.

Hormonal contraceptives may be continued but may not be reliable during INCIVEK dosing and for up to 2 weeks following cessation of INCIVEK [see *Drug Interactions (7)*]. During this time, female patients of childbearing potential should use 2 effective non-hormonal methods of contraception. Examples may include barrier methods or IUDs [see also *Warnings and Precautions (5.3)* and *Patient Counseling Information (17.2)*]. Refer also to the prescribing information for ribavirin.

Two weeks after completion of INCIVEK treatment, hormonal contraceptives are again appropriate as one of the 2 required effective methods of birth control; however, specific prescribing information recommendations should be followed for the contraceptives. Refer also to the prescribing information for ribavirin.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether telaprevir is excreted in human breast milk. When administered to lactating rats, levels of telaprevir were higher in milk compared to those observed in plasma. Rat offspring exposed to telaprevir in utero showed no effects on body weight at birth. However, when fed via milk from telaprevir-treated dams, body weight gain of pups was lower than pups fed milk from control dams. After weaning, rat pup body weight gain was similar in offspring from telaprevir-treated and control dams. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants, nursing must be discontinued prior to initiation of treatment. See also the prescribing information for ribavirin.

8.4 Pediatric Use

The safety, efficacy and pharmacokinetic profile of INCIVEK in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of INCIVEK did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in the administration and monitoring of INCIVEK in geriatric patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic function, and of concomitant disease or other drug therapy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Hepatic Impairment

INCIVEK is not recommended for use in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C, score greater than or equal to 7) because no pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of INCIVEK in HCV-infected patients with moderate or severe hepatic impairment, and appropriate doses have not been established [see *Warnings and Precautions (5.7)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*]. No dose adjustment of INCIVEK is necessary for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A, score 5-6). Refer also to the prescribing information for peginterferon alfa and ribavirin which must be co-administered with INCIVEK.

8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is necessary for INCIVEK in HCV-infected patients with mild, moderate or severe renal impairment. INCIVEK has not been studied in HCV-infected patients with CrCl less than or equal to 50 mL per min.

The pharmacokinetics of telaprevir were assessed after administration of a single dose of 750 mg to HCV-negative subjects with severe renal impairment (CrCl less than 30 mL per min). INCIVEK has not been studied in subjects with end-stage renal disease (ESRD) or on hemodialysis [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Refer also to the prescribing information for peginterferon alfa and ribavirin which must be co-administered with INCIVEK.

8.8 Co-infection

The safety and efficacy of INCIVEK have not been established in patients co-infected with HCV/HIV or HCV/HBV [see *Drug Interactions (7)*].

8.9 Solid Organ Transplantation

The safety and efficacy of INCIVEK have not been established in solid organ transplant patients [see *Drug Interactions (7)*].

10 OVERDOSAGE

The highest documented dose administered is 1875 mg every 8 hours for 4 days in healthy subjects with INCIVEK alone. In that trial, the following common adverse events were reported more frequently with the 1875 mg q8h regimen compared to the 750 mg q8h regimen: nausea, headache, diarrhea, decreased appetite, dysgeusia, and vomiting.

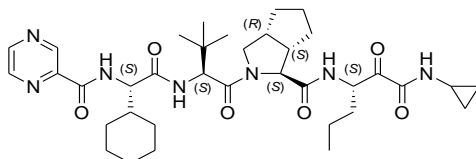
No specific antidote is available for overdose with INCIVEK. Treatment of overdose with INCIVEK consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. In the event of an overdose, it is reasonable to employ the standard supportive measures, such as, removing unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employing clinical monitoring (including obtaining an electrocardiogram), and instituting supportive therapy if required.

It is not known whether telaprevir is dialyzable by peritoneal or hemodialysis.

11 DESCRIPTION

INCIVEK (telaprevir) is an inhibitor of the HCV NS3/4A protease.

The IUPAC name for telaprevir is (1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]-*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. Its molecular formula is C₃₆H₅₃N₇O₆ and its molecular weight is 679.85. Telaprevir has the following structural formula:



Telaprevir drug substance is a white to off-white powder with a solubility in water of 0.0047 mg/mL.

Telaprevir interconverts to an *R*-diastereomer, VRT-127394, which is the major metabolite in plasma and is approximately 30-fold less potent than telaprevir. INCIVEK is available as a purple, capsule-shaped, film-coated tablet for oral administration containing 375 mg of telaprevir. Each tablet contains the inactive ingredients colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, D&C Red No. 40, dibasic calcium phosphate (anhydrous), FD&C Blue No. 2, hypromellose acetate succinate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Telaprevir is a direct-acting antiviral (DAA) agent against the hepatitis C virus [see *Microbiology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

ECG Evaluation

The effect of telaprevir 750 and 1875 mg on QTc interval was evaluated in a double-blind, double-dummy, randomized, placebo-, and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) four period crossover thorough QT trial in 44 subjects. In the trial with demonstrated ability to detect small effects, the upper bound of the one-sided 95% confidence interval for the largest placebo adjusted, baseline-corrected QTc based on Fridericia correction method (QTcF) was below 10 ms, the threshold for regulatory concern. The dose of 1875 mg is adequate to represent the high exposure clinical scenario.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of telaprevir have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Following multiple doses of telaprevir (750 mg q8h) in combination with peginterferon alfa and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C, mean (SD) C_{max} was 3510 (1280) ng/mL, C_{min} was 2030 (930) ng/mL, and AUC_{0-8h} was 22,300 (8650) ng•hr/mL.

Absorption and Bioavailability

Telaprevir is orally available, most likely absorbed in the small intestine, with no evidence for absorption in the colon. Maximum plasma concentrations after a single dose of telaprevir are generally achieved after 4 to 5 hours. *In vitro* studies performed with human Caco-2 cells indicated that telaprevir is a substrate of P-glycoprotein (P-gp). Exposure to telaprevir is higher during co-administration of peginterferon alfa and ribavirin than after administration of telaprevir alone.

Effects of Food on Oral Absorption

The systemic exposure (AUC) to telaprevir was increased by 237% when telaprevir was administered with a standard fat meal (containing 533 kcal and 21 g fat) compared to when telaprevir was administered under fasting conditions. In addition, the type of meal significantly affects exposure to telaprevir. Relative to fasting, when telaprevir was administered with a low-fat meal (249 kcal, 3.6 g fat) and a high-fat meal (928 kcal, 56 g fat), the systemic exposure (AUC) to telaprevir was increased by approximately 117% and 330%, respectively. Doses of INCIVEK were administered within 30 minutes of completing a meal or snack containing approximately 20 grams of fat in the Phase 3 trials. Therefore, INCIVEK should always be taken with food (not low fat).

Distribution

In vitro, within a concentration range of 0.1 μM (68 ng per mL) to 20 μM (13600 ng per mL), telaprevir is approximately 59% to 76% bound to plasma proteins. Telaprevir binds primarily to alpha 1-acid glycoprotein and albumin and the binding is concentration dependent, decreasing with increasing concentrations of telaprevir. After oral administration, the typical apparent volume of distribution (Vd/F) was estimated to be 252 L, with an inter-individual variability of 72%.

Metabolism

Telaprevir is extensively metabolized in the liver, involving hydrolysis, oxidation, and reduction. Multiple metabolites were detected in feces, plasma, and urine. After repeated-oral administration, the *R*-diastereomer of telaprevir (30-fold less active), pyrazinoic acid, and a metabolite that underwent reduction at the α-ketoamide bond of telaprevir (not active) were found to be the predominant metabolites of telaprevir. *In vitro* studies using recombinant human cytochrome P450 (CYP) isoforms indicated that CYP3A4 was the major isoform responsible for CYP-mediated telaprevir metabolism. *In vitro* studies using recombinant aldo-ketoreductases indicated that these and potentially other reductases are also responsible for the reduction of telaprevir. Other proteolytic enzymes are also involved in the hydrolysis of telaprevir. These non-CYP mediated pathways of metabolism likely play a major role after multiple dosing of telaprevir.

Elimination

Following administration of a single oral dose of 750 mg ¹⁴C-telaprevir in healthy subjects, 90% of total radioactivity was recovered in feces, urine and expired air within 96 hours post-dose. The median recovery of the administered radioactive dose was approximately 82% in the feces, 9% in exhaled air and 1% in urine. The contribution of unchanged ¹⁴C-telaprevir and the R-diastereomer of telaprevir towards total radioactivity recovered in feces was 31.9% and 18.8%, respectively. After oral administration, the apparent total clearance (Cl/F) was estimated to be 32.4 L per hour with an inter-individual variability of 27.2%. The mean elimination half-life after single-dose oral administration of telaprevir 750 mg typically ranged from about 4.0 to 4.7 hours. At steady state, the effective half-life is about 9 to 11 hours.

Specific Populations

Hepatic Impairment

Steady-state exposure to telaprevir was reduced by 46% in HCV-negative subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) compared to healthy subjects. The appropriate dose of INCIVEK in HCV-infected subjects with moderate or severe hepatic impairment has not been determined and therefore INCIVEK is not recommended in these populations.

Steady-state exposure to telaprevir was reduced by 15% in HCV-negative subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) compared to healthy subjects. Dose modification of INCIVEK is not required when administered to subjects with mild hepatic impairment. In previously treated subjects who had compensated liver disease and were treated with INCIVEK in combination with peginterferon alfa and ribavirin, subjects with cirrhosis had similar PK parameters compared to those without cirrhosis.

Renal Impairment

After administration of a single dose of 750 mg to HCV-negative subjects with severe renal impairment (CrCl less than 30 mL per min), the LS means of telaprevir C_{max} and AUC_{inf} were increased by 3% and 21%, respectively, compared to healthy subjects.

Gender

The effect of subject gender on telaprevir pharmacokinetics was evaluated using population pharmacokinetics of data from clinical trials of telaprevir. No dose adjustments are deemed necessary based on gender.

Race

Population pharmacokinetic analysis of telaprevir in HCV-infected subjects indicated that race had no apparent effect on the exposure to telaprevir.

Geriatric Use

Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected subjects showed that within the age range (19-70 years) investigated (35 subjects 65 years of age and older), subject age did not have a clinically relevant effect on the exposure to telaprevir.

Pediatric Use

The pharmacokinetics of INCIVEK in pediatric patients have not been evaluated.

Drug Interactions

In vitro studies indicated that telaprevir is a substrate and a strong inhibitor of CYP3A and P-gp. *In vitro* studies indicated that telaprevir is also an inhibitor of OATP1B1 and OATP2B1. No inhibition by telaprevir of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP2E1 isozymes was observed *in vitro*. *In vitro* studies also suggest that telaprevir does not induce CYP1A, CYP3A, CYP2B6, or CYP2C. Furthermore, *in vitro* studies suggest that telaprevir is neither a substrate for BCRP, OATP1B1, OATP2B1, or MRP2, nor an inhibitor of BCRP, MRP2, OCT2, and OAT1 transporters. Clinical trials were conducted to evaluate the effect of drugs that can affect or be affected by telaprevir during co-administration (Tables 6 and 7).

Drug	Dose and Schedule		N	Effect on Telaprevir PK ^a	LS Mean Ratio (90% CI) of Telaprevir PK With/Without Co-administered Drug		
	Drug	Telaprevir			C _{max}	AUC or C _{avg,ss} ^b	C _{min}
Escitalopram	10 mg qd for 7 days	750 mg q8h for 14 days	13	↔	1.00 (0.95; 1.05)	0.93 (0.89; 0.97)	0.91 (0.86; 0.97)
Esomeprazole	40 mg qd for 6 days	750 mg single dose	24	↔	0.95 (0.86; 1.06)	0.98 (0.91; 1.05)	NA
Ketoconazole	Ketoconazole 400 mg single dose	750 mg single dose	17	↑	1.24 (1.10; 1.41)	1.62 (1.45; 1.81)	NA
Oral Contraceptive	Norethindrone/ ethinyl estradiol 0.5 mg/0.035 mg qd for 21 days	750 mg q8h for 21 days	23	↔	1.00 (0.93; 1.07)	0.99 (0.93; 1.05)	1.00 (0.93; 1.08)
Rifampin	600 mg qd for 8 days	750 mg single dose	16	↓	0.14 (0.11; 0.18)	0.08 (0.07; 0.11)	NA
Anti-HIV Drugs							
Atazanavir (ATV)/ritonavir (rtv)	300 mg ATV/ 100 mg rtv qd for 20 days	750 mg q8h for 10 days	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 bid for 20 days	750 mg q8h for 10 days	11 (N=14 for C _{max})	↓	0.64 (0.61; 0.67)	0.65 (0.61; 0.69)	0.68 (0.63; 0.74)

Table 6 Drug Interactions: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Telaprevir in the Presence of Co-administered Drugs*							
Drug	Dose and Schedule		N	Effect on Telaprevir PK ^a	LS Mean Ratio (90% CI) of Telaprevir PK With/Without Co-administered Drug		
	Drug	Telaprevir			C _{max}	AUC or C _{avg,ss} ^b	C _{min}
Efavirenz	600 mg qd for 20 days	750 mg q8h for 10 days	21	↓	0.91 (0.82; 1.02)	0.74 (0.65; 0.84)	0.53 (0.44; 0.65)
Fosamprenavir (fAPV)/ ritonavir (rtv)	700 mg fAPV/ 100 mg rtv bid for 20 days	750 mg q8h for 10 days	18	↓	0.67 (0.63; 0.71)	0.68 (0.63; 0.72)	0.70 (0.64; 0.77)
Lopinavir (LPV)/ritonavir (rtv)	400 mg LPV/ 100 mg rtv bid for 20 days	750 mg q8h for 10 days	12	↓	0.47 (0.41; 0.52)	0.46 (0.41; 0.52)	0.48 (0.40; 0.56)
Raltegravir	400 mg bid for 11 days	750 mg q8h for 7 days	20	↔	1.07 (0.98; 1.16)	1.07 (1.00; 1.15)	1.14 (1.04; 1.26)
Ritonavir	100 mg single dose	750 mg single dose	14	↑	1.30 (1.15; 1.47)	2.00 (1.72; 2.33)	NA
Ritonavir	100 mg q12h for 14 days	750 mg q12h for 14 days	5	↓	0.85 (0.63; 1.13)	0.76 ^{b,c} (0.60; 0.97)	0.68 (0.57; 0.82)
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	300 mg qd TDF for 7 days	750 mg q8h for 7 days	16	↔	1.01 (0.96; 1.05)	1.00 (0.94; 1.07)	1.03 (0.93; 1.14)
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and efavirenz (EFV)	600 mg EFV /300 mg TDF qd for 7 days	1125 mg q8h for 7 days	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 qd for 7 days	1500 mg q12h for 7 days	16	↓	0.97 ^c (0.88; 1.06)	0.80 ^{b,c} (0.73; 0.88)	0.52 ^c (0.42; 0.64)

NA: not available/ not applicable; N = Number of subjects with data; qd = once daily; bid = twice daily; q8h = every 8 hours; q12h = every 12 hours

^a The direction of the arrow (↑ = increase, ↓ = decrease, ↔ = no change) indicates the direction of the change in PK

^b C_{avg,ss} = Average concentrations at steady state (AUC_t/τ)

^c Value with co-administered drug and telaprevir / value with telaprevir 750 mg q8h alone

*Data provided are under fed conditions unless otherwise noted.

Table 7 Drug Interactions: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Co-administered Drugs in the Presence of Telaprevir							
Drug	Dose and Schedule		N	Effect on Drug PK ^a	LS Mean Ratio (90% CI) of Drug PK With/Without Telaprevir		
	Drug	Telaprevir			C _{max}	AUC	C _{min}
Alprazolam	0.5 mg single dose	750 mg q8h for 10 days	17	↑	0.97 (0.92; 1.03)	1.35 (1.23; 1.49)	NA
Amlodipine	5 mg single dose	750 mg q8h for 7 days	19	↑	1.27 (1.21; 1.33)	2.79 (2.58; 3.01)	NA
Atorvastatin	20 mg single dose	750 mg q8h for 7 days	19	↑	10.60 (8.74; 12.85)	7.88 (6.84; 9.07)	NA
Buprenorphine	Buprenorphine maintenance therapy (4 to 24 mg/daily in combination with naloxone)	750 mg q8h for 7 days	14	↔	0.80 (0.69; 0.93)	0.96 (0.84; 1.10)	1.06 (0.87; 1.30)
Cyclosporine A (CsA)	100 mg single dose when administered alone; 10 mg single dose when co- administered with telaprevir (D8)	750 mg q8h for 11 days	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)	NA
Digoxin	0.5 mg single dose	750 mg q8h for 11 days	20	↑	1.50 (1.36; 1.65)	1.85 (1.70; 2.00)	NA

Table 7 Drug Interactions: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Co-administered Drugs in the Presence of Telaprevir							
Escitalopram	10 mg qd, for 7 days	750 mg q8h for 14 days	13	↓	0.70 (0.65; 0.76)	0.65 (0.60; 0.70)	0.58 (0.52; 0.64)
Ethinyl estradiol (EE), co-administered with norethindrone (NE)	0.035 mg qd EE/ 0.5 mg qd NE for 21 days	750 mg q8h for 21 days	24	↓	0.74 (0.68; 0.80)	0.72 (0.69; 0.75)	0.67 (0.63; 0.71)
Ketoconazole	400 mg single dose	1250 mg q8h for 4 doses	81	↑	1.23 (1.14; 1.33)	1.46 (1.35; 1.58)	NA
	200 mg single dose	1250 mg q8h for 4 doses	28	↑	1.75 (1.51; 2.03)	2.25 (1.93; 2.61)	NA
R-Methadone	Methadone maintenance therapy (40 to 120 mg/daily)	750 mg q8h for 7 days	15	↓	0.71 (0.66; 0.76)	0.71 (0.66; 0.76)	0.69 (0.64; 0.75)
S-Methadone	Methadone maintenance therapy (40 to 120 mg/daily)	750 mg q8h for 7 days	15	↓	0.65 (0.60; 0.71)	0.64 (0.58; 0.70)	0.60 (0.54; 0.67)
Midazolam (iv)	0.5 mg iv single dose	750 mg q8h for 9 days	22	↑	1.02 (0.8; 1.31)	3.40 (3.04; 3.79)	NA
Midazolam (oral)	2 mg oral single dose	750 mg q8h for 11 days	21	↑	2.86 (2.52; 3.25)	8.96 (7.75; 10.35)	NA
Norethindrone (NE), co-administered with EE	0.035 mg qd EE/ 0.5 mg qd NE for 21 days	750 mg q8h for 21 days	24	↔	0.85 (0.81; 0.89)	0.89 (0.86; 0.93)	0.94 (0.87; 1.0)
Tacrolimus	2 mg single dose when administered alone; 0.5 mg single dose when co-administered with telaprevir (D8)	750 mg q8h for 13 days	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)	NA
Zolpidem	5 mg single dose	750 mg q8h for 10 days	19	↓	0.58 (0.52; 0.66)	0.53 (0.45; 0.64)	NA
Anti-HIV Drugs							
Atazanavir (ATV), boosted with ritonavir (rtv)	300 mg ATV/ 100 mg rtv qd for 20 days	750 mg q8h for 10 days	7	↑	0.85 (0.73; 0.98)	1.17 (0.97; 1.43)	1.85 (1.40; 2.44)
Darunavir (DRV), boosted with ritonavir (rtv)	600 mg DRV/ 100 mg rtv bid for 20 days	750 mg q8h for 10 days	11 (N=14 for C _{max})	↓	0.60 (0.56; 0.64)	0.60 (0.57; 0.63)	0.58 (0.52; 0.64)
	600 mg DRV/ 100 mg rtv bid for 24 days	1125 mg q12h for 4 days	15	↓	0.53 (0.47; 0.59)	0.49 (0.43; 0.55)	0.42 (0.35; 0.51)
Efavirenz	600 mg qd for 20 days	750 mg q8h for 10 days	21	↔	0.84 (0.76; 0.93)	0.93 (0.87; 0.98)	0.98 (0.94; 1.02)
Efavirenz (EFV), co-administered with tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	600 mg EFV /300 mg TDF qd for 7 days	1125 mg q8h for 7 days	15	↓	0.76 (0.68; 0.85)	0.82 (0.74; 0.90)	0.90 (0.81; 1.01)
	600 mg EFV /300 mg TDF qd for 7 days	1500 mg q12h for 7 days	16	↓	0.80 (0.74; 0.86)	0.85 (0.79; 0.91)	0.89 (0.82; 0.96)
Fosamprenavir (fAPV), boosted with ritonavir (rtv)	700 mg fAPV/ 100 mg bid rtv for 20 days	750 mg q8h for 10 days	18	↓	0.65 (0.59; 0.70)	0.53 (0.49; 0.58)	0.44 (0.40; 0.50)
	700 mg fAPV/ 100 mg bid rtv for 24 days	1125 mg q12h for 4 days	17 (N=18 for C _{min})	↓	0.60 (0.55; 0.67)	0.51 (0.47; 0.55)	0.42 (0.37; 0.47)

Co-administered Drug	Co-administered Drug Dose and Duration	Telaprevir Dose and Duration	PK Parameter	Direction of Change	PK Parameter (95% CI)	PK Parameter (95% CI)	PK Parameter (95% CI)
Lopinavir (LPV), boosted with ritonavir (rtv)	400 mg LPV/ 100 mg rtv bid for 20 days	750 mg q8h for 10 days	12	↔	0.96 (0.87; 1.05)	1.06 (0.96; 1.17)	1.14 (0.96; 1.36)
Raltegravir	400 mg bid for 11 days	750 mg q8h for 7 days	20	↑	1.26 (0.97; 1.62)	1.31 (1.03; 1.67)	1.78 (1.26; 2.53)
Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg qd for 7 days	750 mg q8h for 7 days	16	↑	1.30 (1.16; 1.45)	1.30 (1.22; 1.39)	1.41 (1.29; 1.54)
Tenofovir, on co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and efavirenz (EFV)	600 mg EFV /300 mg TDF qd for 7 days	1125 mg q8h for 7 days	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 qd for 7 days	1500 mg q12h for 7 days	16	↑	1.24 (1.13; 1.37)	1.10 (1.03; 1.17)	1.06 (0.98; 1.15)

^aThe direction of the arrow (↑ = increase, ↓ = decrease, ↔ = no change) indicates the direction of the change in PK.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Telaprevir is an inhibitor of the HCV NS3/4A serine protease, necessary for the proteolytic cleavage of the HCV encoded polyprotein into mature forms of the NS4A, NS4B, NS5A and NS5B proteins and essential for viral replication. In a biochemical assay, telaprevir inhibited the proteolytic activity of the recombinant HCV NS3 protease domain with an IC₅₀ value of 10 nM.

Antiviral Activity in Cell Culture

In an HCV subtype 1b replicon assay, the telaprevir EC₅₀ value against wild-type HCV was 354 nM in a 2-day cell culture assay, and in a subtype 1a infectious virus assay, the EC₅₀ value was 280 nM in a 5-day cell culture assay. In biochemical enzymatic assays, the median IC₅₀ values of telaprevir against genotype 2, 3a, and 4a were 16 nM (range 6-32 nM; n=5), 40 nM (range 39-88 nM; n=5), and 130 nM (n=1), respectively, compared to a median IC₅₀ value of 20 nM (range 16-23; n=2) for genotype 1a and 20 nM for genotype 1b (range 13-33; n=4). The presence of 40% human serum reduced the anti-HCV activity of telaprevir by approximately 10-fold. Evaluation of telaprevir in combination with interferon alpha or ribavirin showed no evidence of antagonism in reducing HCV RNA levels in HCV replicon cells.

Resistance

In Cell Culture

HCV genotype 1b replicons with reduced susceptibility to telaprevir have been selected in cell culture and characterized for telaprevir genotypic and phenotypic resistance. Additionally, resistance to telaprevir was evaluated in both biochemical and HCV genotype 1b replicon assays using site-directed mutants and recombinant NS3/4A from telaprevir Phase 2 clinical trials isolates. Variants V36A/M, T54A/S, R155K/T, A156S, R155T+D168N, and V36A+T54A conferred 3- to 25-fold reduced susceptibility to telaprevir; and A156V/T variants and the V36M/A+R155K/T and T54S/A+A156S/T double variants conferred greater than 62-fold reduced susceptibility to telaprevir. No amino acid substitutions were observed at the proteolytic cleavage sites.

In Clinical Trials

In a pooled analysis of subjects who did not achieve SVR (on-treatment virologic failure or relapse) from the controlled Phase 3 clinical trials, NS3 amino acid substitutions V36M/A/L, T54A/S, R155K/T, and A156S/T were determined to emerge frequently on INCIVEK treatment (Table 8). Nearly all of these substitutions have been shown to reduce telaprevir anti-HCV activity in cell culture or biochemical assays. No clear evidence of treatment-emergent substitutions in the NS3 helicase domain or NS4A coding regions of the HCV genome was observed among subjects treated with INCIVEK who did not achieve SVR.

Telaprevir treatment-emergent resistance substitutions emerged in the majority of isolates from subjects who did not achieve SVR (Table 8): in almost 100% of subjects who failed during 12 weeks of T/PR and in the majority of subjects who failed on PR after Week 12 or who relapsed.

HCV genotype 1 subtype-associated patterns of INCIVEK treatment-emergent amino acid substitutions were observed. Subjects with HCV genotype 1a predominately had V36M and R155K or the combination of these variants, while subjects with HCV genotype 1b predominately had V36A, T54A/S, and A156S/T variants (Table 8). Among subjects treated with telaprevir, on-treatment virologic failure was more frequent in subjects with genotype 1a than with genotype 1b and more frequent in prior null responders [see *Clinical Studies* (14)].

Table 8: Treatment-Emergent Substitutions in Pooled Phase 3 Trials: Subjects who did not achieve SVR24 in INCIVEK Combination Treatment Arms

Emerging Substitutions ¹ in NS3	Percent of No SVR Subjects (n) N=525	Percent Subtype 1a No SVR Subjects (n) N=356	Percent Subtype 1b No SVR Subjects (n) N=169
Any substitution at V36, T54, R155, A156 or D168	62% (323)	69% (247)	45% (76)
R155K/T	38% (201)	56% (200)	0.6% (1)
V36M	33% (178)	49% (173)	3% (5)
V36M + R155K ²	27% (142)	40% (142)	0% (0)
T54A/S	13% (68)	9% (31)	22% (37)
V36A/L	12% (65)	10% (37)	17% (28)
A156S/T	9% (48)	8% (28)	12% (20)

Emerging Substitutions ¹ in NS3	Percent of No SVR Subjects (n) N=525	Percent Subtype 1a No SVR Subjects (n) N=356	Percent Subtype 1b No SVR Subjects (n) N=169
V36G/I, I132V, R155G/M, A156V/F/N or D168N	Less than 2%	Less than 2%	Less than 2%

¹Alone or in combination with other substitutions (includes mixtures)

²Subjects with this combination are also encompassed in two V36M and R155K rows above.

Persistence of Resistance-Associated Substitutions

Persistence of telaprevir-resistant NS3 amino acid substitutions has been observed following treatment failure. Of a combined 255 treatment-naïve and previously treated subjects from Trials 108, 111, and C216 in whom telaprevir-resistant variants had emerged during treatment, 103 (40%) had detectable resistant variants by population sequencing at end of trial (follow-up range 2-70 weeks, median 45 weeks) and results for loss of variants were similar across the 3 trials. In the combined trials, 46% of the telaprevir-resistant substitutions in subtype 1a and 16% of the substitutions in subtype 1b were still detected by the end of trial: 29% of V36, 16% of T54, 38% of R155, 14% of A156, and 44% of V36M+R155K variants were detected at the end of trial.

In a 3-year follow-up trial of 56 treatment-naïve and prior treatment-failure subjects who did not achieve SVR with a telaprevir regimen in a Phase 2 trial and had telaprevir-resistant variants after treatment failure, variants were detected by population sequencing in 11% (6/56) of subjects (median follow-up of 25 months). Telaprevir-resistant variants V36L/M, T54S, and R155K were detectable (present at greater than 25% of the viral population) in some subjects at 24 months. By 36 months, V36M, T54A/S, and A156N/S/T variants had fallen below the level of detection by population sequencing in all subjects. At 36 months, 3% of the subject isolates that had the R155K variant still had detectable R155K variants by population sequencing.

The lack of detection of a substitution based on a population-based assay does not necessarily indicate the substitution has declined to the pre-treatment level. The long-term clinical impact of the emergence or persistence of detectable INCIVEK resistance-associated substitutions is unknown. No data are available regarding INCIVEK efficacy among patients who were previously exposed to INCIVEK, or who previously failed treatment with a regimen containing INCIVEK.

Effect of Baseline HCV Substitutions/Polymorphisms on Treatment Response

A pooled analysis was conducted to explore the association between the detection (population-based assay) of baseline NS3/4A amino acid substitutions/polymorphisms and treatment outcome in Trials 108, 111, and C216. Baseline polymorphisms at NS3 position Q80 (Q80K, Q80L, Q80R), which are frequently observed in HCV genotype 1a-infected subjects and have been reported to reduce the activity of some HCV NS3/4A protease inhibitors, were not associated with reduced INCIVEK efficacy.

Telaprevir-associated resistance substitutions (substitutions at positions V36, T54, R155 or D168) were present at baseline in 5% (117/2217) of the available subject samples in the combined clinical trials. Given the small number of subjects with baseline telaprevir resistance substitutions, conclusions about their effect on response outcomes when these substitutions are present at baseline cannot be determined.

Cross-Resistance

Treatment-emergent NS3 amino acid substitutions detected in subjects treated with INCIVEK who did not achieve SVR in the clinical trials (substitutions at positions V36, T54, R155, A156 or D168) have been demonstrated to reduce the anti-HCV activity of boceprevir and other HCV NS3/4A protease inhibitors. The impact of prior INCIVEK exposure or treatment failure on the efficacy of boceprevir or other HCV NS3/4A protease inhibitors has not been studied. INCIVEK efficacy has not been established for patients with a history of exposure to NS3/4A protease inhibitors.

Cross-resistance is not expected between INCIVEK and interferons, or INCIVEK and ribavirin. HCV replicons expressing telaprevir-associated resistance substitutions remained fully sensitive to interferon- α and ribavirin, as well as other direct-acting antivirals with different mechanisms of action, such as NS5B polymerase inhibitors.

12.5 Pharmacogenomics

A genetic variant near the gene encoding interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, a C to T change) is a strong predictor of response to peginterferon α and ribavirin (PR). rs12979860 was genotyped in 454 of 1088 subjects in Trial 108 (treatment-naïve) and 527 of 662 subjects in Trial C216 (previously treated) [see *Clinical Studies (14.2 and 14.3) for trial descriptions*]. SVR rates tended to be lower in subjects with the CT and TT genotypes compared to those with the CC genotype, particularly among treatment-naïve subjects receiving PR48 (Table 9). Among both treatment-naïve and previous treatment failures, subjects of all *IL28B* genotypes appeared to have higher SVR rates with regimens containing INCIVEK. The results of this retrospective subgroup analysis should be viewed with caution because of the small sample size and potential differences in demographic or clinical characteristics of the subtrial population relative to the overall trial population.

Table 9: SVR Rates by rs12979860 Genotype

Trial	rs12979860 Genotype	SVR, n/N (%)	
		T12/PR	Pbo/PR48
108 (treatment-naïve)	C/C	45/50 (90%)	35/55 (64%)
	C/T	48/68 (71%)	20/80 (25%)
	T/T	16/22 (73%)	6/26 (23%)
C216 (previously treated)	C/C	60/76 (79%)	5/17 (29%)
	C/T	160/266 (60%)	9/58 (16%)
	T/T	49/80 (61%)	4/30 (13%)

^aLead-in and immediate start T12/PR regimens pooled.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

INCIVEK /Peginterferon Alfa/Ribavirin Combination Treatment

Ribavirin was shown to be genotoxic in several *in vitro* and *in vivo* assays. Ribavirin was not oncogenic in a 6-month p53^{+/+}- transgenic mouse study or a 2-year carcinogenicity study in rat. See the prescribing information for ribavirin.

INCIVEK (telaprevir) Tablets

Evidence of genotoxicity was not observed in a bacterial mutagenicity assay, *in vitro* mammalian chromosomal aberration assay, or *in vivo* micronucleus study in mouse. Telaprevir has not been tested for its carcinogenic potential.

Impairment of Fertility

INCIVEK /Peginterferon Alfa/Ribavirin Combination Treatment

Animal studies have shown that ribavirin induced reversible toxicity in males while peginterferon alfa may impair female fertility. See the prescribing information for ribavirin and peginterferon alfa.

INCIVEK (telaprevir) Tablets

Telaprevir treatment alone had effects on fertility parameters in rats. The no observed adverse effect level (NOAEL) for degenerative testicular toxicity was established at exposures 0.17-fold the human exposures at the recommended clinical dose. Potential effects on sperm (e.g., decreased % motile sperm and increased non-motile sperm count) were observed in a rat fertility study at exposures 0.30-fold the human exposures at the recommended clinical dose. Additional effects on fertility include minor increases in percent preimplantation loss, the percent of dams with nonviable embryos and percent of nonviable conceptuses per litter. These effects are likely associated with testicular toxicity in male rats but contributions of the female cannot be ruled out. Degenerative testicular toxicity was not observed in chronic toxicity studies in the dog. Furthermore, mean changes in proposed hormonal biomarkers of testicular toxicity among subjects who received telaprevir were comparable to placebo.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Adult Clinical Trials

The efficacy and safety of INCIVEK in subjects with genotype 1 chronic hepatitis C were evaluated in 3 adequate and well-controlled clinical trials: 2 in treatment-naïve subjects and one in previously treated subjects (relapsers, partial responders, and null responders). Subjects in these trials had compensated liver disease, detectable HCV RNA, and liver histopathology consistent with chronic hepatitis C. In all 3 trials, INCIVEK was administered at a dosage of 750 mg every 8 hours; the peginterferon alfa-2a (Peg-IFN-alfa-2a) dose was 180 micrograms per week, and the ribavirin (RBV) dose was 1000 mg per day (subjects weighing less than 75 kg) or 1200 mg per day (subjects weighing greater than or equal to 75 kg). Plasma HCV RNA values were measured during the clinical trials using the COBAS[®] TaqMan[®] HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantitation of 25 IU per mL. SVR was defined as HCV RNA less than 25 IU per mL at last observation within the SVR visit window (i.e., weeks 32-78 for patients assigned to 24 weeks of treatment and weeks 56-78 for patients assigned to 48 weeks of treatment).

14.2 Treatment-Naïve Adults

Trial 108 (ADVANCE)

Trial 108 was a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial conducted in treatment-naïve subjects (had received no prior therapy for HCV, including interferon or pegylated interferon monotherapy). INCIVEK was given for the first 8 weeks of treatment (T8/PR regimen) or the first 12 weeks of treatment (T12/PR regimen) in combination with Peg-IFN-alfa-2a/RBV for either 24 or 48 weeks. Subjects who had undetectable HCV RNA (Target Not Detected) at weeks 4 and 12 (extended Rapid Virologic Response [eRVR]) received 24 weeks of Peg-IFN-alfa-2a/RBV treatment, and subjects who did not have undetectable HCV RNA at weeks 4 and 12 (no eRVR) received 48 weeks of Peg-IFN-alfa-2a/RBV treatment. The control regimen (Pbo/PR48) had a fixed treatment duration, with telaprevir-matching placebo for the first 12 weeks and Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 48 weeks.

The 1088 enrolled subjects had a median age of 49 years (range: 18 to 69); 59% of the subjects were male; 23% had a body mass index greater than or equal to 30 kg/m²; 9% were Black; 11% were Hispanic or Latino; 77% had baseline HCV RNA levels greater than 800,000 IU per mL; 15% had bridging fibrosis; 6% had cirrhosis; 59% had HCV genotype 1a; and 40% had HCV genotype 1b.

Table 10 shows the response rates for the T12/PR and Pbo/PR48 groups.

Table 10: Response Rates: Trial 108

Treatment Outcome	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
Overall SVR	79% (285/363)	46% (166/361)
eRVR	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR in eRVR subjects	92% (195/212)	93% (27/29)
No eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR in no eRVR subjects	60% (90/151)	42% (139/332)
Outcome for Subjects without SVR		
On-treatment virologic failure ^a	7% (26/363)	29% (105/361)
Relapse ^b	4% (11/298)	24% (53/220)
Other ^c	11% (41/363)	10% (37/361)

^a On-treatment virologic failure was defined as meeting a protocol-defined stopping rule and/or having detectable HCV RNA at end of treatment with viral breakthrough.
^b Relapse was defined as having less than 25 IU/mL at last observation within the planned end of treatment visit window followed by detectable HCV RNA during follow-up.
^c Other includes subjects with detectable HCV RNA at the time of their last trial drug but who did not have viral breakthrough, and subjects with a missing SVR assessment.

In the T8/PR group, the overall SVR rate was 72%. The eRVR rate was 57% and the SVR rate for eRVR subjects was 86%. The SVR rate for no eRVR subjects was 52%. More subjects in the T8/PR group experienced virologic failure after Week 12 while receiving peginterferon alfa and ribavirin alone, 7% compared to 4% in T12/PR group.

SVR rates were higher (absolute difference of at least 22%) for the T12/PR group than for the Pbo/PR48 group across subgroups by sex, age, race, ethnicity, body mass index, HCV genotype subtype, baseline HCV RNA (less than 800,000, greater than or equal to 800,000 IU per mL), and extent of liver fibrosis. However, there were small numbers of subjects enrolled in some key subgroups. In the T12/PR group:

- Twenty-one subjects had cirrhosis at baseline and the overall SVR in these subjects was 71% (15/21). Among subjects with cirrhosis, 43% (9/21) were assigned to 24 weeks of treatment and of those 78% (7/9) achieved SVR.
- Twenty-six subjects were Black/African Americans. The overall SVR among Black/African American subjects was 62% (16/26). Among these subjects, 35% (9/26) were assigned to 24 weeks of treatment and of those 89% (8/9) achieved SVR.

Trial 111 (ILLUMINATE)

Trial 111 was a randomized, open-label trial conducted in treatment-naïve subjects. The trial was designed to compare SVR rates in subjects achieving eRVR who were treated with INCIVEK for 12 weeks in combination with Peg-IFN-alfa-2a/RBV for either 24 weeks (T12/PR24 regimen) or 48 weeks (T12/PR48 regimen).

The 540 enrolled subjects had a median age of 51 years (range: 19 to 70); 60% were male; 32% had a body mass index greater than or equal to 30 kg/m²; 14% were Black; 10% were Hispanic or Latino; 82% had baseline HCV RNA levels greater than 800,000 IU per mL; 16% had bridging fibrosis; 11% had cirrhosis; 72% had HCV genotype 1a; and 27% had HCV genotype 1b.

The SVR rate for all subjects enrolled in the trial was 74%. A total of 352 (65%) subjects achieved eRVR and of those 322 (60%) were randomized to 24 weeks (T12/PR24, n=162) or 48 weeks (T12/PR48, n=160) of treatment. The SVR rates were similar at 92% (T12/PR24) and 90% (T12/PR48), respectively. Again, small numbers of subjects were enrolled in some key subgroups:

- Sixty-one (11%) of subjects had cirrhosis at baseline. Among subjects with cirrhosis, 30 (49%) achieved an eRVR: 18 were randomized to T12/PR24 and 12 to T12/PR48. The SVR rates were 61% (11/18) for the T12/PR24 group and 92% (11/12) for the T12/PR48 group.
- Blacks/African Americans comprised 14% (73/540) of trial subjects. Thirty-four (47%) Black/African American subjects achieved an eRVR and were randomized to T12/PR24 or T12/PR48. The respective SVR rates were 88% (15/17) and 88% (15/17), compared to 92% (244/266) for Caucasians among randomized subjects.

14.3 Previously Treated Adults

Trial C216 (REALIZE)

Trial C216 was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in subjects who did not achieve SVR with prior treatment with Peg-IFN-alfa-2a/RBV or Peg-IFN-alfa-2b/RBV. The trial enrolled prior relapsers (subjects with HCV RNA undetectable at end of treatment with a pegylated interferon-based regimen, but HCV RNA detectable within 24 weeks of treatment follow-up) and prior non-responders (subjects who did not have undetectable HCV RNA levels during or at the end of a prior course of at least 12 weeks of treatment). The nonresponder population included 2 subgroups: prior partial responders (greater than or equal to 2-log₁₀ reduction in HCV RNA at week 12, but not achieving HCV RNA undetectable at end of treatment with peginterferon alfa and ribavirin) and prior null responders (less than 2-log₁₀ reduction in HCV RNA at week 12 of prior treatment with peginterferon alfa and ribavirin).

Subjects were randomized in a 2:2:1 ratio to one of 2 INCIVEK combination treatment groups (with and without a Peg-IFN-alfa-2a/RBV lead-in) or a control group. The T12/PR48 group received INCIVEK and Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 12 weeks (without a lead-in), followed by placebo and Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 4 weeks, followed by Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 32 weeks. The T12(DS)/PR48 group had a lead-in (delayed start of INCIVEK) with placebo and Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 4 weeks, followed by INCIVEK and Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 12 weeks, followed by Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 32 weeks. The Pbo/PR48 group received placebo and Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 16 weeks, followed by Peg-IFN-alfa-2a/RBV for 32 weeks.

The 662 enrolled subjects had a median age of 51 years (range: 21 to 70); 70% of the subjects were male; 26% had a body mass index greater than or equal to 30 kg/m²; 5% were Black; 11% were Hispanic or Latino; 89% had baseline HCV RNA levels greater than 800,000 IU per mL; 22% had bridging fibrosis; 26% had cirrhosis; 54% had HCV genotype 1a, and 46% had HCV genotype 1b. Null and partial responders had higher baseline HCV RNA levels and more advanced liver disease (cirrhosis) than relapsers; other characteristics were similar across these populations.

The lead-in and immediate start regimens produced comparable SVR and no SVR rates, so data from these 2 groups were pooled (Table 11).

Table 11: Response Rates: Trial C216

Treatment Outcome	All T12/PR48^a % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR rate		
Prior relapsers	86% (246/286)	22% (15/68)
Prior partial responders	59% (57/97)	15% (4/27)
Prior null responders	32% (47/147)	5% (2/37)
Treatment Outcomes for Subjects Without SVR		
On-treatment virologic failure^b		
Prior relapsers	1% (3/286)	26% (18/68)
Prior partial responders	18% (17/97)	70% (19/27)
Prior null responders	52% (76/147)	84% (31/37)
Relapse^c		
Prior relapsers	3% (8/254)	63% (27/43)
Prior partial responders	20% (14/71)	0% (0/4)
Prior null responders	24% (15/62)	50% (2/4)

^a Lead-in and immediate start T12/PR regimens pooled

^b On-treatment virologic failure includes subjects who met a protocol-defined virologic stopping rule or who had detectable HCV RNA at the time of their last dose of INCIVEK and subjects who had viral breakthrough on peginterferon alfa/ribavirin.

^c Relapse rates are calculated with a denominator of subjects with undetectable HCV RNA (Target Not Detected) at the end of treatment.

Among prior relapsers, 76% (218/286) achieved an eRVR and of those 95% (208/218) achieved an SVR. In an earlier, dose-finding clinical trial, 78% (52/67) of prior relapsers achieved an eRVR and were treated with 24 weeks of peginterferon alfa and ribavirin (T12/PR24); of those 94% (49/52) achieved an SVR.

For all populations in the trial (prior relapsers, prior partial responders, and prior null responders), SVR rates were higher for the T12/PR group than for the Pbo/PR48 group across subgroups by sex, age, ethnicity, body mass index, HCV genotype subtype, baseline HCV RNA level, and extent of liver fibrosis.

Twenty-six percent (139/530) of subjects treated with INCIVEK had cirrhosis at baseline. SVR rates among cirrhotic subjects who received INCIVEK combination treatment compared to Pbo/PR48 were: 84% (48/57) compared to 7% (1/15) for prior relapsers, 34% (11/32) compared to 20% (1/5) for prior partial responders, and 14% (7/50) compared to 10% (1/10) for prior null responders.

Four percent (19/530) of treatment experienced subjects who received INCIVEK combination treatment were Black/African Americans; the SVR rate for these subjects was 63% (12/19) compared to 66% (328/498) for Caucasians.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INCIVEK™ (telaprevir) is supplied as purple film-coated capsule-shaped tablets containing 375 mg of telaprevir. Each tablet is debossed with the characters “V 375” on one side and is packaged as follows:

28-day packer contains 4 weekly cartons of 7 blister strips each (6 tablets per blister strip)

NDC 51167-100-01

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling (Medication Guide).

17.1 Serious Skin Reactions/Rash

Patients should be informed that INCIVEK combination treatment may cause rash. The rash can be serious, may be accompanied by fever and skin breakdown, may require urgent treatment in a hospital, and may result in death [see also *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]. Patients should promptly report any skin changes or itching to their healthcare provider. Patients should not stop INCIVEK due to rash unless instructed by their healthcare provider.

17.2 Pregnancy

Ribavirin must not be used by women who are pregnant or by men whose female partners are pregnant. Ribavirin therapy should not be initiated until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately before starting therapy. Because INCIVEK must be used in combination with ribavirin and peginterferon alfa, the contraindications and warnings applicable to those drugs are applicable to combination treatment. INCIVEK combination treatment is contraindicated in women who are pregnant and in men whose female partners are pregnant (see also the prescribing information for ribavirin).

Patients must be advised of the teratogenic/embryocidal risks of ribavirin and should be advised that extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients—both during treatment and for 6 months after the completion of all treatment. Women of childbearing potential must be counseled about use of effective contraception (2 methods) prior to initiating treatment. Patients (both male and female) should be advised to notify their health care provider immediately in the event of a pregnancy [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.3)*, and *Use in Specific Populations (8.1)*].

Patients should also be advised that hormonal contraceptives may not be reliable during INCIVEK dosing and for up to 2 weeks following cessation of INCIVEK [see *Drug Interactions (7)*]. During this time, female patients of childbearing potential should use 2 non-hormonal methods of effective birth control. Examples of non-hormonal methods of contraception include a male condom with spermicidal jelly OR female condom with spermicidal jelly (a combination of a male condom and a female condom is not suitable), a diaphragm with spermicidal jelly, a cervical cap with spermicidal jelly, or an intrauterine device (IUD).

17.3 Hepatitis C Virus Transmission

Patients should be informed that the effect of treatment of hepatitis C infection on transmission is not known, and that appropriate precautions to prevent transmission of the hepatitis C virus during treatment or in the event of treatment failure should be taken.

17.4 Importance of Hydration

Patients should be informed about the importance of hydration and fluid intake during INCIVEK combination treatment. Patients should be instructed to recognize the signs and symptoms of dehydration such as increased thirst, dry mouth, decreased urine output, and more concentrated urine. Patients should be advised to contact their health care provider if oral fluid intake is poor or if the patient is experiencing severe vomiting and/or diarrhea.

17.5 Administration

Patients should be advised INCIVEK must be administered in combination with both peginterferon alfa and ribavirin. If peginterferon alfa and/or ribavirin is discontinued for any reason, INCIVEK must also be discontinued.

Patients should be advised that the dose of INCIVEK must not be reduced or interrupted, as it may increase the possibility of treatment failure. The recommended dose of INCIVEK tablets is 750 mg (two 375-mg tablets) taken orally 3 times a day (7-9 hours apart) with food containing approximately 20 grams of fat. Patients should be advised that the fat content of the meal or snack is critical for the absorption of telaprevir. Food that is taken with INCIVEK should be ingested within 30 minutes prior to each INCIVEK dose. Examples of some foods that could be taken with INCIVEK include: a bagel with cream cheese, ½ cup nuts, 3 tablespoons peanut butter, 1 cup ice cream, 2 ounces American or cheddar cheese, 2 ounces potato chips, or ½ cup trail mix.

Patients should be informed about what to do in the event they miss a dose of INCIVEK:

- In case a dose of INCIVEK is missed within 4 hours of the time it is usually taken, patients should be instructed to take the prescribed dose of INCIVEK with food as soon as possible.
- If more than 4 hours has passed since INCIVEK is usually taken, the missed dose should NOT be taken and the patient should resume the usual dosing schedule.
- Patients should be advised to contact their health care provider if they have questions.

Patients should be advised that they can contact the local Poison Control Center in the event of an overdose.



Manufactured for
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
Cambridge, MA 02139

U.S. Patent No. 7,820,671

©2013 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

All rights reserved.

INCIVEK and the Blue Arrow logo are trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated. VERTEX and the VERTEX triangle logo are registered trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

The brands listed are the registered trademarks of their respective owners and are not trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

60884-05

MEDICATION GUIDE
INCIVEK (in-SEE-veck)
(telaprevir)
Film-Coated Tablets

Read this Medication Guide before you start taking INCIVEK™ and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

INCIVEK is taken along with peginterferon alfa and ribavirin. You should also read those Medication Guides.

What is the most important information I should know about INCIVEK?

INCIVEK combination treatment may cause serious side effects including:

- 1. Skin rash and serious skin reactions. Skin rashes are common with INCIVEK combination treatment. Sometimes these skin rashes and other skin reactions can become serious, require treatment in a hospital, and may lead to death.**
 - **Call your healthcare provider right away if you develop any skin changes during treatment with INCIVEK.**
 - Your healthcare provider will decide if your skin changes or any of the following symptoms may be a sign of a serious skin reaction:
 - skin rash, with or without itching
 - fever
 - swelling of your face
 - blisters or skin lesions
 - mouth sores or ulcers
 - red or inflamed eyes, like “pink eye” (conjunctivitis)
 - Your healthcare provider will decide if you need treatment for your skin rash or if you need to stop taking INCIVEK, or any of your other medicines.
 - Never stop taking INCIVEK combination treatment without talking with your healthcare provider first.

See “**What are the possible side effects of INCIVEK?**” for more information about side effects.

- 2. Low red blood cell count (anemia),** which can be severe. Tell your healthcare provider if you have any of these symptoms of anemia:
 - dizziness
 - shortness of breath
 - tiredness
 - weakness

Your healthcare provider will do blood tests regularly to check your red blood cell count during treatment. If your anemia is severe, your healthcare provider may tell you to stop taking INCIVEK. If INCIVEK is stopped for this reason, **do not** start taking it again.

- 3. Birth defects or death of your unborn baby.** INCIVEK in combination with peginterferon alfa and ribavirin may cause birth defects or death of your unborn baby. If you are pregnant or your sexual partner is pregnant or plans to become pregnant, do not take these medicines. You or your sexual partner should not become pregnant while

taking INCIVEK with peginterferon alfa and ribavirin and for 6 months after treatment is over.

If you are a female who can become pregnant, or you are a female whose male partner takes these medicines:

- You must have a negative pregnancy test before starting treatment, each month during treatment, and for 6 months after your treatment ends.
- **You must use 2 forms of effective birth control during treatment and for the 6 months after treatment with these medicines.** Hormonal forms of birth control including birth control pills, vaginal rings, implants, or injections may not work during treatment with INCIVEK. You could become pregnant. Talk to your healthcare provider about other forms of birth control that may be used during this time. If your healthcare provider tells you to stop taking INCIVEK, peginterferon alfa and ribavirin, **you must still use 2 forms of birth control for the 6 months after treatment with these medicines. You may use a hormonal form of birth control as one of your 2 forms of birth control after 2 weeks of stopping INCIVEK.**
- If you or your female sexual partner becomes pregnant while taking INCIVEK, peginterferon alfa, and ribavirin or within 6 months after you stop taking these medicines, tell your healthcare provider right away. You or your healthcare provider should contact the Ribavirin Pregnancy Registry by calling 1-800-593-2214. The Ribavirin Pregnancy Registry collects information about what happens to mothers and their babies if the mother takes ribavirin while she is pregnant.

4. Do not take INCIVEK alone to treat chronic hepatitis C infection. INCIVEK must be used with peginterferon alfa and ribavirin to treat chronic hepatitis C infection.

What is INCIVEK?

INCIVEK is a prescription medicine used with the medicines peginterferon alfa and ribavirin to treat chronic (lasting a long time) hepatitis C genotype 1 infection in adults with stable liver problems, who have not been treated before or who have failed previous treatment.

It is not known if INCIVEK is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not take INCIVEK?

Do not take INCIVEK if you:

- are pregnant or may become pregnant. See **“What is the most important information I should know about INCIVEK?”**
- are a man with a sexual partner who is pregnant.
- take certain medicines. **INCIVEK may cause serious side effects when taken with certain medicines. Read the section “What should I tell my healthcare provider before taking INCIVEK?”**

Talk to your health care provider before taking INCIVEK if any of the above applies to you.

What should I tell my healthcare provider before taking INCIVEK?

Before you take INCIVEK, tell your healthcare provider if you:

- have certain blood problems, such as low red blood cell count (anemia)
- have liver problems other than hepatitis C infection
- have hepatitis B infection

- have Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection or any other problems with your immune system
- history of gout or high uric acid levels in your blood
- have had an organ transplant
- plan to have surgery
- have any other medical condition
- are breastfeeding. It is not known if INCIVEK passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take INCIVEK or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

INCIVEK and other medicines can affect each other. This can cause you to have too much or not enough INCIVEK or your other medicines in your body, and cause side effects that can be serious or life-threatening. Your healthcare provider may need to change the amount of medicine you take.

Do not take INCIVEK if you take a medicine that contains:

- alfuzosin hydrochloride (Uroxatral[®])
- cisapride (Propulsid[®])
- ergot, including:
 - dihydroergotamine mesylate (D.H.E. 45[®], Migranal[®])
 - ergotamine tartrate (Cafergot[®], Migergot[®], Ergomar[®], Ergostat[®], Medihaler Ergotamine, Wigraine[®], Wigrettes)
 - methylergonovine maleate (Ergotrate[®], Methergine[®])
- lovastatin (Advicor[®], Altoprev[®], Mevacor[®])
- pimozide (Orap[®])
- rifampin (Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®])
- sildenafil citrate (Revatio[®]) or tadalafil (Adcirca[®]) for the lung problem, pulmonary artery hypertension (PAH)
- simvastatin (Zocor[®], Vytorin[®], Simcor[®])
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) or products containing St. John's wort
- triazolam (Halcion[®])

Tell your healthcare provider if you are taking or starting to take medicines that contain:

- atorvastatin (Lipitor[®], Caduet[®])
- budesonide (Pulmicort[®], Rhinocort[®], Symbicort[®])
- colchicine (Colcrys[®])
- darunavir (Prezista[®]) and ritonavir (Norvir[®])
- fluticasone (Advair[®], Flonase[®], Flovent[®], Veramyst[®])

- fosamprenavir (Lexiva[®]) and ritonavir (Norvir[®])
- lopinavir and ritonavir (Kaletra[®])
- methylprednisolone (Medrol[®])
- prednisone
- rifabutin (Mycobutin[®])
- salmeterol (Advair[®], Serevent[®])

Your healthcare provider may need to monitor your therapy more closely if you take INCIVEK with the following medicines. Talk to your healthcare provider if you are taking or starting to take medicines that contain:

- alprazolam (Xanax[®])
- amiodarone (Cordarone[®], Pacerone[®])
- amlodipine (Norvasc[®])
- atazanavir and ritonavir (Reyataz[®], Norvir[®])
- bepridil hydrochloride (Vasacor[®], Bepadin)
- bosentan (Tracleer[®])
- carbamazepine (Carbatrol[®], Equetro[®], Tegretol[®])
- clarithromycin (Biaxin[®], Prevpac[®])
- colchicine (Colcrys[®])
- cyclosporine (Gengraf[®], Neoral[®], Sandimmune[®])
- dexamethasone
- digoxin (Lanoxin[®])
- diltiazem (Cardizem[®], Dilacor XR[®], Tiazac[®])
- efavirenz (Sustiva[®], Atripla[®])
- erythromycin (E.E.S.[®], Eryc[®], Ery-Tab[®], Erythrocin[®], Erythrocin Stearate[®])
- escitalopram (Lexapro[®])
- ethinyl estradiol containing birth control methods (Lo Loestrin[™] FE, Norinyl[®], Ortho Tri-Cyclen Lo[®])
- felodipine (Plendil[®])
- flecainide (Tambocor[™])
- fluvastatin (Lescol[®], Lescol[®] XL)
- itraconazole (Sporanox[®])
- ketoconazole (Nizoral[®])
- methadone (Dolophine[®], Methadose[™])
- nifedipine (Cardene[®])
- nifedipine (Adalat[®], Procardia[®])
- nisoldipine (Sular[®])

- phenobarbital
- phenytoin (Dilantin[®], Phenytek[®])
- pitavastatin (Livalo[®])
- posaconazole (Noxafil[®])
- pravastatin (Pravachol[®])
- propafenone (Rythmol[®])
- quinidine (Nuedexta[®])
- repaglinide (Prandin[®])
- rosuvastatin (Crestor[®])
- sildenafil for the treatment of erectile dysfunction (Viagra[®])
- sirolimus (Rapamune[®])
- tacrolimus (Prograf[®])
- tadalafil for the treatment of erectile dysfunction (Cialis[®])
- telithromycin (Ketek[®])
- tenofovir disoproxil fumarate (Atripla[®], Complera[®], Truvada[®], Viread[®])
- trazodone (Desyrel[®], Trialodine, Oleptro[™])
- vardenafil for the treatment of erectile dysfunction (Levitra[®], Staxyn[®])
- verapamil (Calan[®], Covera-HS[®], Isoptin[®], Tarka[®])
- voriconazole (Vfend[®])
- warfarin (Coumadin[®])
- zolpidem (Ambien[®], Edluar[®])

Know the medicines you take. Keep a list of them with you and show it to your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take INCIVEK?

- Take INCIVEK exactly as your healthcare provider tells you. Your healthcare provider will tell you how much INCIVEK to take and when to take it.
- Take INCIVEK 3 times a day. Each dose should be taken 7 to 9 hours apart. Eat a meal or snack that contains about 20 grams of fat, within 30 minutes before you take each dose of INCIVEK. Talk to your healthcare provider about examples of foods that you can eat that contain about 20 grams of fat. **Always take INCIVEK with food.**
- If you miss a dose **within 4 hours** of when you usually take it, take your dose with food as soon as possible.
- If you miss a dose and it is **more than 4 hours** after the time you usually take it, **skip that dose only** and take the next dose at your normal dosing schedule.
- Do not stop taking INCIVEK unless your healthcare provider tells you to. If you think there is a reason to stop taking INCIVEK, talk to your healthcare provider before doing so.

- If your healthcare provider tells you to stop taking INCIVEK, you should not start taking it again even if the reason for stopping goes away.
- If you take too much INCIVEK or overdose, call your healthcare provider or local Poison Control Center, or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of INCIVEK?

INCIVEK may cause serious side effects including:

See **“What is the most important information I should know about INCIVEK?”**

Common side effects of INCIVEK in combination with peginterferon alfa and ribavirin include:

- itching
- nausea
- diarrhea
- vomiting
- anal or rectal problems, including:
 - hemorrhoids
 - discomfort or burning around or near the anus
 - itching around or near the anus
- taste changes
- tiredness

It is important to stay hydrated with fluids during INCIVEK combination treatment. Signs and symptoms of dehydration include increased thirst, dry mouth, decreased urine frequency or volume, and dark colored urine.

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away.

These are not all the possible side effects of INCIVEK. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Vertex Pharmaceuticals Incorporated at 1-877-824-4281.

How should I store INCIVEK?

- Store INCIVEK tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep INCIVEK and all medicines out of the reach of children.

General information about INCIVEK

It is not known if treatment with INCIVEK will prevent you from infecting another person with the hepatitis C virus during treatment or if you do not respond to treatment.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use INCIVEK for a condition for which it was not prescribed. Do not give INCIVEK to other people, even if they have the same symptoms or condition you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about INCIVEK. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about INCIVEK that is written for healthcare professionals.

For more information, go to www.incivek.com or call 1-877-824-4281.

What are the ingredients in INCIVEK?

Active ingredient: telaprevir

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, D&C Red No. 40, dibasic calcium phosphate (anhydrous), FD&C Blue No. 2, hypromellose acetate succinate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, talc, and titanium dioxide.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Cambridge, MA 02139

Revised April 2013

©2013 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

All rights reserved.

INCIVEK and the Blue Arrow logo are trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated. VERTEX and the VERTEX triangle logo are registered trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

The brands listed are trademarks of their respective owners. They are not trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse Vertex Pharmaceuticals Incorporated or its products.